



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

العلاقة بين العلاج المُسبق بالاستاتينات ونمط التَّظاهرِ والنتائج لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة لأوّل مرّة

بحثٌ علميٌّ أُعدّ لنيلِ درجةِ الماجستير في أمراضِ القلبِ والأوعية

إعدادُ طالبِ الدِّراساتِ العليا
د. إبراهيم ياسر الغزالي

بإشراف
الأستاذ الدكتور
محمد أمين الخطيب

2025 م – 1446 هـ

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللّجنةِ

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرّح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أنّ كلّ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيّة فكريّة وماليّة بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنّني التزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصّاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونيّة وغيرها من وسائل النّشر).

2- أنّّه لا يوجد جزء من هذه الأطروحة تمّ اقتباسه من عملٍ آخر أو أنجز للحصول على شهادةٍ أخرى في جامعة دمشق أو أيّة جامعة أو معهدٍ تعليميٍّ داخل أو خارج الجمهوريّة العربيّة السوريّة.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

فهرس المحتويات (Table of Contents)

V	قائمةُ الجداول
VI	قائمةُ الأشكال والرسوم البيانيّة
VII	قائمة الاختصارات
VIII	الملخص
1	الباب الأول: القسم التمهيدى
15	الباب الثاني: القسم النظرى
16	الفصل الأول: تعريف بالمتلازمة الإكليلية الحادّة
16	1-1-مقدمة
17	1-2-تعريف المتلازمة الإكليلية الحادّة
21	1-3-الوبائيات
22	الفصل الثّاني: الآليّة الإمراضية للمتلازمة الإكليلية الحادّة
22	2-1-مقدمة
22	2-2-تمزق اللّويحة
24	2-3-تآكل اللّويحة
27	2-4-التّام اللّويحة
28	2-5-آليات أخرى للمتلازمة الإكليلية الحادّة
31	الفصل الثّالث: تشخيص وتقييم المتلازمة الإكليلية الحادّة
31	3-1-القصة المرضية والفحص السريري
33	3-2-تقييم المخاطر
35	3-3-الدّراسات التشخيصية
36	3-4-اختبار الجهد وتصوير الأوعية الإكليلية
38	الفصل الرّابع: تدبير المتلازمة الإكليلية الحادّة
38	4-1-إعادة التّوعية
40	4-2-العلاجات الطبيّة للمتلازمة الإكليلية الحادّة
44	الفصل الخامس: الستاتينات
44	5-1-مقدمة

44	5-2-الاستطبابات
47	5-3-آليّة العمل
48	5-4-تأثيرات السنتاتينات
52	5-5-إعطاء السنتاتينات
53	5-6-فعاليّة السنتاتينات في الوقاية من الأحداث القلبية الوعائية الرئيسيّة
57	الباب الثالث: القسم العملي
58	الفصل الأول: هدف البحث وطريقته إجراءه
58	1-1-هدف البحث
58	1-2-خلفيّة البحث وأهميّته
60	1-3-مناهج البحث وأدواته
66	الفصل الثاني: نتائج البحث
66	2-1-توزّع المرضى وفقاً للعلاج المُسبق بالسنتاتينات
67	2-2-الخصائص القاعدية لمرضى البحث
73	2-3-التّظاهر السريريّ للمتلازمة الإكليلية الحادّة
74	2-4-العلاجات التي تلقّاها المرضى في المستشفى
75	2-5-النتائج السريريّة للمتلازمة الإكليلية الحادّة
78	2-6-العوامل المؤثّرة في تظاهر ACS على شكل STEMI
79	2-7-العوامل المؤثّرة في حدوث MACEs
80	الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدّراسات العالميّة
85	الفصل الرابع: الخلاصة، والمحدّدات، والتّوصيات
85	4-1-الخلاصة
85	4-2-المحدّدات
86	4-3-التّوصيات
87	المراجع
93	الملاحق
95	Abstract

قائمة الجداول (List of Tables)

رقم الجدول	محتوى الجدول	رقم الصفحة
1	تصنيف Killip للخطر عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة	32
2	تصنيف المخاطر للألم الصدري	34
3	معايير ECG لتشخيص احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST	36
4	حرر TIMI لحساب الخطر في NSTE-ACS	39
5	مُثَبِّطات P2Y12	41
6	خصائص السنتاتينات المُعتمَدة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية	46
7	توزع مرضى البحث وفقاً للعلاج المُسبق بالسنتاتينات	66
8	مقارنة متوسط العمر بين مجموعتي البحث	67
9	مقارنة توزع الفئات العمرية بين مجموعتي البحث	67
10	مقارنة توزع الذكور والإناث بين مجموعتي البحث	68
11	مقارنة متوسط العلامات الحيوية بين مجموعتي البحث	69
12	مقارنة السوابق المرضية بين مجموعتي البحث	70
13	مقارنة متوسط التحاليل المخبرية بين مجموعتي البحث	71
14	مقارنة السوابق الدوائية بين مجموعتي البحث	72
15	مقارنة تصنيف Killip بين مجموعتي البحث	72
16	مقارنة التظاهر السريري للمتلازمة الإكليلية الحادة بين مجموعتي البحث	73
17	مقارنة العلاجات في المستشفى بين مجموعتي البحث	74
18	مقارنة حدوث الوفاة الناجمة عن جميع الأسباب بين مجموعتي البحث	75
19	مقارنة الأحداث القلبية الوعائية الضارة الكبرى بين مجموعتي البحث	76
20	مقارنة متوسط مدة المكوث في المستشفى بين مجموعتي البحث	77
21	التحليل مُتعدّد المتغيرات للعوامل المؤثرة في التظاهر على شكل STEMI	78
22	التحليل مُتعدّد المتغيرات للعوامل المؤثرة في حدوث MACES	79
23	مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية	84

قائمة الأشكال والرسوم البيانية (List of Figures)

رقم الصفحة	محتوى الشكل	رقم الشكل
18	تصنيفُ الحالاتِ المترافقة مع المُتلازمة الإكليلية الحادة	1
20	تصنيفُ مُنقَحٍ لاضطرابات احتشاء العضلة القلبية	2
23	الآلياتُ الجزيئية والخلوية لتمزق اللويحة	3
26	الآلياتُ المحتملة لتآكل اللويحة	4
27	الآلياتُ المُقترحة في التّنام اللويحة	5
37	تقييمُ المتلازمة الإكليلية الحادة	6
40	التّقسيمُ الطبقي للمخاطر لتوقيت تصوير الأوعية الغازي في NSTE-ACS	7
47	آلية عمل السنتاتينات (تثبيط HMG-CoA) بالمقارنة مع خافضات الشحوم الأخرى	8
49	مقارنة التأثير على LDL بين مختلف السنتاتينات	9
66	توزع مرضى البحث وفقاً للعلاج المُسبق بالسنتاتينات	10
73	التّظاهر السريري للمتلازمة الإكليلية الحادة لدى مجموعتي البحث	11
77	معدلُ الأحداث القلبية الوعائية الصّارّة الكبرى (MACES) في مجموعتي البحث	12

قائمة الاختصارات (List of Abbreviations)

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
ACC	American College of Cardiology	الكلية الأمريكية لأمراض القلب
ACE	angiotensin-converting enzyme	الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين
ACOMI	acute coronary occlusion myocardial infarction	احتشاء العضلة القلبية بانسداد الشريان الإكليلي الحادّ
ACS	acute coronary syndrome	المتلازمة الإكليلية الحادة
AHA	American Heart Association	جمعية القلب الأمريكية
ARBs	angiotensin receptor blockers	حاصرات مُستقبلات الأنجيوتنسين
ASCVD	atherosclerotic cardiovascular disease	المرض القلبي الوعائي العصيدي
CABG	coronary artery bypass graft	جراحة طعم مجازة الشريان الإكليلي
CK-MB	creatinine kinase-MB	كرياتين كيناز-MB
CMR	cardiac magnetic resonance	الرنين المغناطيسي للقلب
cTn	cardiac troponin	التروبونين القلبي
ECG	electrocardiography	تخطيط كهربية القلب
eGFR	estimated glomerular filtration rate	معدل الترشيح الكبيبي المُقدَّر
ESC	European Society of Cardiology	الجمعية الأوروبية لأمراض القلب
FDA	Food and Drug Administration	إدارة الغذاء والدواء الأمريكية
HDL	high-density lipoprotein	البروتين الدهني مرتفع الكثافة
HMG-CoA	hydroxymethylglutaryl-CoA	هيدروكسي ميثيل غلوتاريل-CoA
hs-CRP	high sensitivity C-reactive protein	البروتين الارتكاسي-C عالي الحساسية
hs-cTn	high-sensitivity cardiac troponin	التروبونين القلبي عالي الحساسية
LDL	low-density lipoprotein	البروتين الدهني منخفض الكثافة
MACEs	major adverse cardiovascular events	الأحداث القلبية الوعائية الضارة الكبرى
MINOCA	myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries	احتشاء العضلة القلبية مع الشرايين الإكليلية غير الانسدادية
NETs	neutrophil extracellular trap	مصائد العدلات خارج الخلية

المعهد الوطني للتميز في الرعاية الصحية	National Institute for Health and Care Excellence	NICE
المتلازمة الإكليلية الحادة بدون ارتفاع القطعة ST	Non-ST-segment elevation ACS	NSTE-ACS
احتشاء العضلة القلبية بدون ارتفاع القطعة ST	Non ST-elevation myocardial infarction	NSTEMI
التصوير المقطعي البصري التوافقي	optical coherence tomography	OCT
عامل تنشيط الصفائح	platelet-activating factor	PAF
التدخل الإكليلي عبر الجلد	percutaneous coronary intervention	PCI
عامل النمو المشتق من الصفائح	platelet-derived growth factor	PDGF
التسلخ العفوي للشريان الإكليلي	spontaneous coronary artery dissection	SCAD
بروتينات ربط العناصر التنظيمية للستيرول المرتبطة بالغشاء	sterol regulatory element-binding proteins	SREBP
المتلازمة الإكليلية الحادة مع ارتفاع القطعة ST	ST-segment elevation ACS	STE-ACS
احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST	ST-elevation myocardial infarction	STEMI
عامل النمو المحوّل-بيتا	transforming growth factor-β	TGF-β
خناق الصدر غير المستقر	unstable angina	UA
الهيبارين غير المجزأ	unfractionated heparin	UFH
البروتين الدهني منخفض الكثافة جداً	very low-density lipoprotein	VLDL

المُلخَص

الخلفية: يُحظى العلاج المُبكر بالسكتات الدماغية بآثار مُفيدة على إنذار المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS). لا يزال تأثير العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية على أنماط التظاهرات السريري ونتائج المرضى عند الإصابة بأول نوبة ACS موضع جدل.

الهدف: تهدف هذه الدراسة إلى تقييم العلاقة بين العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية ونمط تظاهر المتلازمة الإكليلية الحادة (STEMI، أو NSTEMI، أو خناق الصدر غير المُستقر) والأحداث القلبية الوعائية الصّارة الكبرى (MACEs) خلال فترة الاستشفاء.

المواد والطرائق: أُجريت هذه الدراسة المقطعية الرصدية في مستشفى المواساة الجامعي والمستشفى الوطني الجامعي بدمشق، سوريا، خلال الفترة بين حزيران 2024 وحزيران 2025. شملت الدراسة 195 مريضاً متتالياً تمّ تشخيصهم بـ ACS التي تحدث لأول مرة، وقُسموا إلى مجموعتين وفقاً لتلقي العلاج بالسكتات الدماغية لمدة ثلاثة أشهر على الأقل قبل الدخول: مجموعة العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية (78 مريض) ومجموعة غير المُعالجة سابقاً بالسكتات الدماغية (117 مريض). تمت مقارنة الخصائص السريرية والنتائج خلال الاستشفاء. استخدم الانحدار اللوجستي مُتعدّد المتغيرات لتحديد العوامل المُستقلة للتنبؤ بتظاهر STEMI وأحداث MACEs.

النتائج: انخفضت نسبة حالات STEMI بشكل ملحوظ بين المرضى المُعالجين بالسكتات الدماغية (41% مقابل 58.1%، $P=0.019$). ارتبط العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية بانخفاض احتمالية الإصابة بـ STEMI بنسبة 48% (نسبة الأرجحية المعدلة 0.52، فاصل الثقة 95%: 0.29–0.93، $p=0.028$). ومع ذلك، لم يُلاحظ أي ارتباط بين العلاج المُسبق وأحداث MACEs خلال الاستشفاء (نسبة الأرجحية المعدلة 0.89، فاصل الثقة 95%: 0.38–2.10، $p=0.792$). كما لم تكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية في معدل الوفيات الإجمالي (الوفيات الناجمة عن أي سبب). كان التداخل الإكليلي عبر الجلد (PCI)، والتصنيف Killip من الفئة III–IV، وتظاهر STEMI عوامل تنبؤية مُستقلة لأحداث MACEs.

الاستنتاج: قلّل العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية من احتمالية الإصابة بـ STEMI لكنه لم يؤثر على الأحداث القلبية الوعائية الصّارة الكبرى (MACEs) قصيرة الأمد. يظلّ التداخل الإكليلي عبر الجلد (PCI) والتقسيم المُبكر للمخاطر (حسب تصنيف Killip) عوامل حاسمة لتحسين النتائج.

الكلمات المفتاحية: المتلازمة الإكليلية الحادة، السكتات الدماغية، العلاج ما قبل الاستشفاء، STEMI، الأحداث القلبية الوعائية الصّارة الكبرى (MACEs) خلال الاستشفاء

الباب الأول: القسم التمهيدي

أولاً: المقدِّمة

يُشيرُ مُصطلحُ المتلازمة الإكليلية الحادَّة (acute coronary syndrome) (ACS) إلى مجموعة من الحالاتِ القلبيةِ الإقفاريَّة التي تتراوحُ من خنَّاقِ الصَّدرِ غيرِ المُستقرِّ (unstable angina) (UA) إلى احتشاءِ العضلةِ القلبيةِ مع ارتفاعِ القطعةِ ST (ST-elevation myocardial infarction) (STEMI) أو احتشاءِ العضلةِ القلبيةِ بدونِ ارتفاعِ القطعةِ ST (Non ST-elevation myocardial infarction) (NSTEMI) [1].

المتلازمة الإكليلية الحادَّة هي مظهرٌ من مظاهرِ الدَّاءِ القلبي الإكليلي الذي يُعدُّ سبباً رئيسياً للوفياتِ حولِ العالمِ [2]. غالباً ما تتَّجُّ المتلازمة الإكليلية الحادَّة عن تمزُّقٍ لويحةٍ عصيديةٍ وخنَّارٍ جزئيٍّ أو كاملٍ في الشَّريانِ الإكليلي. ومع ذلك، في بعضِ الحالاتِ، قد يؤدي الدَّاءُ القلبيُّ الإكليليُّ المُستقرُّ إلى حدوثِ المتلازمة الإكليلية الحادَّة في ظلِّ عدمِ وجودِ تمزُّقٍ لويحيٍّ وخنَّارٍ، عندما تزيدُ الشَّدَّةُ الفزيولوجيَّةُ (مثلَ الرُّضِّ، أو فقدانِ الدَّمِ، أو فقرِ الدَّمِ، أو الإنتانِ، أو اللانظميَّاتِ القلبيةِ) من متطلَّباتِ القلبِ [3]. يُعدُّ اضطرابُ شحومِ الدَّمِ عاملَ خطرٍ مُستقلٍّ للدَّاءِ القلبي الإكليلي، والعلاجُ بالستاتيناتِ (statins) راسخٌ للوقايةِ الأوَّليَّةِ والثَّانويَّةِ من الأمراضِ القلبيةِ الوعائيَّةِ. يقلُّ كلُّ انخفاضٍ بمقدارِ 38.7 مغ/دل في مستوى البروتين الدهني مُنخفضِ الكثافةِ (low-density lipoprotein) (LDL) مع العلاجِ بالستاتيناتِ من خطرِ الأحداثِ القلبيةِ الوعائيَّةِ الصَّارَةِ الكبرى (major adverse cardiovascular events) (MACEs) بحوالي الخُمسِ [4] [5].

الستاتيناتُ هي مثبِّطاتُ لإنزيمِ اختزالِ هيدروكسي ميثيل غلوتاريل-CoA (hydroxymethylglutaryl-CoA) (HMG-CoA)، وتعدُّ الستاتيناتُ من أكثرِ المجموعاتِ الدَّوائِيَّةِ

الموصوفة على نطاقٍ واسعٍ في العالم منذُ طرحها في الأسواق منذُ أكثر من ثلاثين عاماً. تشملُ السكتاتِ المتوقَّعة: أئورفاستاتين، فلوفاستاتين، لوفاستاتين، برفاستاتين، سيمفاستاتين، روسوفاستاتين، وفي بعضِ البلدان، بيتافاستاتين [6]. تُقلِّلُ السكتاتِ من الأحداثِ القلبيةِ الوعائيةِ لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاعِ كولسترولِ الدَّمِ [7]. بصرفِ النَّظرِ عن تأثيراتِ خفضِ الدُّهون، يمكنُ للسكتاتِ أيضاً أن تمنعَ التصاقَ الصُّفائحِ الدَّمويَّةِ والخثارَ، وتخفِّفَ من التهابِ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ وتعزِّزَ استقرارَ اللُّويحةِ العصيديَّةِ على مستوى الشَّريانِ الإكليلي [8].

يُخفِّفُ العلاجُ المُسبقُ بالسكتاتِ قبلَ الإقفارِ القلبي من حجمِ الاحتشاءِ ويُحافظُ على وظيفة عضلة القلبِ بعد إعادة التَّروية المزمَّنة في التَّجاربِ على الفئرانِ ويمارسُ تأثيراً وقائيّاً على خلايا عضلة القلبِ أثناء أذية إعادة التَّروية الإقفاريَّة في المرضى الذين يعانون من احتشاءِ العضلة القلبية مع ارتفاعِ القطعة ST (STEMI) [9] [10]. من ناحيةٍ أخرى، لوحظَ مؤخراً أنَّ نمطَ تظاهرِ المتلازمة الإكليليَّة الحادَّةِ يمكن أن يكون مرتبطاً بالعلاجِ بالسكتاتِ، حيثُ يكونُ المرضى المُعالَجين مُسبقاً بالسكتاتِ أقلَّ عُرضةً للإصابة بـ STEMI مقارنةً بالأنماطِ الأخرى (NSTEMI و UA) [11]. بمعنى آخر، قد يكونُ للسكتاتِ تأثيرٌ وقائيٌّ من حدوثِ STEMI، في حال التَّظاهرِ بمتلازمة إكليليَّة حادَّة. ومع ذلك، فإنَّ فوائدَ العلاجِ المُسبقِ بالسكتاتِ قبلَ دخولِ المستشفى في المتلازمة الإكليليَّة الحادَّة التي تحدثُ للمرَّةِ الأولى ليست راسخةً.

ثانياً: المشكلة البحثيَّة

بحثت بعضُ الدِّراساتِ في ارتباطِ العلاجِ المُسبقِ بالسكتاتِ مع النتائجِ القلبيةِ الوعائية، لكنَّ نتائج هذه الدِّراساتِ لا تزالُ مثيرةً للجدل. وجدَ Ndrepepa وزملاؤه أنَّ العلاجِ المُسبقِ بالسكتاتِ قبل التَّدخُّلِ الإكليلي عبرَ الجلد (percutaneous coronary intervention) (PCI) قد ارتبطَ بانخفاضٍ كبيرٍ في معدَّلِ الوفياتِ لمُدَّةِ عامٍ واحدٍ في المرضى الذين يعانون من خنَّاقِ الصَّدرِ المُستقر [12]. وَجَدَ

تحليلٌ تلويّ خمسة عشر تجربةً معشّاةً مُحكمةً أنّ العلاج المُسبق بجرعةٍ عاليةٍ من السنتاتينات يمكن أن يُقلّل بشكلٍ كبيرٍ من الأحداثِ القلبيةِ الوعائيةِ الصّارّةِ الكبرى (MACEs) بعد التّدخلِ الإكليلي عبرَ الجلد [13]. ومع ذلك، وجدت دراسةً أخرى أنّ العلاج المُسبق بالسنتاتينات لم يقلّل من خطر الوفاة والأحداثِ القلبيةِ الوعائيةِ الصّارّةِ الكبرى أثناء الإقامة في المستشفى بعد نجاح التّدخلِ الإكليلي عبرَ الجلد [14]. أظهرت التجربةُ السّريريّةُ العشوائيّةُ SECURE-PCI أيضاً أنّه من بين مرضى المتلازمة الإكليليّة الحادّة الذين خضعوا لتدخلٍ إكليليٍّ عبرَ الجلد مُخطّطٍ له، لم تُقلّل جرعاتُ التّحميل من أتورفاستاتين من معدّل الأحداثِ القلبيةِ الوعائيةِ الصّارّةِ الكبرى (MACEs) في غضون 30 يوماً [15]. ولذلك، فإنّ دور العلاج المُسبق بالسنتاتينات لا يزالُ مثيراً للجدل. هناك قِلّةٌ في الدّلائل العلميّة في بلدنا حول تأثير العلاج المُسبق بالسنتاتينات على نمط التّظاهر السّريري للمتلازمة الإكليليّة الحادّة والنّتائج أثناء الاستشفاء.

ثالثاً: التّساؤلات

هل يوجد ارتباطٌ بين العلاج المُسبق بالسنتاتينات ونمط التّظاهر السّريري للمتلازمة الإكليليّة الحادّة التي تحدثُ لأوّل مرّة؟

هل يوجد ارتباطٌ بين العلاج المُسبق بالسنتاتينات والنّتائج أثناء الاستشفاء في المتلازمة الإكليليّة الحادّة التي تحدثُ لأوّل مرّة؟

رابعاً: هدفُ البحث

الهدفُ الرّئيسيُّ: دراسةُ الارتباطِ بين العلاج المُسبق بالسنتاتينات ونمط التّظاهر السّريري للمتلازمة الإكليليّة الحادّة التي تحدثُ لأوّل مرّة.

الهدفُ الثانوي: دراسةُ الارتباطِ بين العلاج المُسبق بالسنتاتينات والأحداثِ القلبيةِ الوعائيةِ الصّارّةِ الكبرى (MACEs) أثناء الإقامة في المستشفى للمتلازمة الإكليليّة الحادّة التي تحدثُ لأوّل مرّة.

خامساً: أهمية البحث

تتطوي أهمية البحث في معرفة تأثير العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية على نمط تظاهرات المتلازمة الإكليلية الحادة التي تحدث لأول مرة. عادةً ما يكون المرضى الذين يتظاهرون باحتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI) أصغر سناً ولديهم سوابق أقل للأمراض القلبية الإكليلية مقارنةً بالأنماط الأخرى من المتلازمة الإكليلية الحادة، ويتلقون السكتات الدماغية بتواتر أقل وجرعاً أقل. يجب أن يؤخذ هذا الوضع بعين الاعتبار لأنه عامل إرباك قوي. بدلاً من ذلك، قد لا تحمي السكتات الدماغية من STEMI فحسب، بل أيضاً من احتشاء العضلة القلبية عموماً (STEMI + NSTEMI) [16]. من جهة أخرى، من الأهمية بمكان معرفة فائدة العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية في تقليل الوفيات والأحداث القلبية الوعائية الضارة الكبرى وما يترتب على ذلك من تحسين النتائج، وتخفيف العبء على المستشفيات، وتقليل العبء الاقتصادي المرافق.

سادساً: مناهج البحث وأدواته

تصميم البحث: دراسة رقابية مقطعية-عرضية (observational cross-sectional study) في مستشفى المواساة والوطني الجامعيين في دمشق ما بين شهري حزيران 2024 وحزيران 2025. أجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

معايير الاشتمال:

شملت الدراسة المرضى من كلا الجنسين المقبولين في المستشفى بتشخيص متلازمة إكليلية حادة (وفقاً للتصنيف العالمي الرابع لاحتشاء العضلة القلبية) [3] والتي تحدث للمرة الأولى وتشمل خناق الصدر غير المستقر، وSTEMI، وNSTEMI وحققوا الشروط التالية:

- العمر ≤ 18 سنة
- الموافقة على الدخول في الدراسة

معايير الاستبعاد:

- استُبعدَ المرضى عندَ وجودِ أحدِ المعايير التّالية:
- سوابقُ احتشاءِ عضلةٍ قلبيةٍ حادٍّ أو خنّاقٍ صدرٍ غيرٍ مستقرٍّ.
- سوابقُ تداخلٍ إكليليٍّ عبرِ الجلدٍ أو جراحةٍ طعمٍ مجازةٍ الشّريانِ الإكليلي (coronary artery bypass graft) (CABG).
- سوابقُ سكتةٍ دماغيةٍ أو قصورٍ قلبٍ.
- مُعدّلُ التّرشيحِ الكُبيبي المُقدَّرُ (estimated glomerular filtration rate) (eGFR) أقلُّ من 20 مل/الدقيقة/1.73 م² من مساحةٍ سطحِ الجسمِ، أو المرضى المُبرمجين على جلساتِ التّحالِ الدّموي.
- المرضى غيرُ الراغبينَ في المشاركةِ في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).

طريقة العمل:

جُمِعَت البياناتُ في هذه الدّراسة بشكلٍ تدميٍّ (prospective) وكان جميعُ المرضى (أو ذويهم عندَ الضرورة) على درايةٍ تامّةٍ بالدّراسة وقد أُخِذَت موافقتُهُم الخطيّةُ المُستنيرةُ على المشاركةِ بعدَ تلقّي المعلوماتِ الكافيةِ (مُدرجةً ضمن ملاحقِ البحث).

❖ تشخيصُ المتلازمةِ الإكليليةِ الحادّةِ (ACS):

شُخِّصَت المتلازمةُ الإكليليةُ الحادّةُ وصُنِفَت اعتماداً على مُراجعةٍ شاملةٍ للمظاهرِ السريريّةِ، وموجوداتِ تخطيطِ كهربيّةِ القلبِ (electrocardiography) (ECG)، والواسماتِ الحيويّةِ لخريرِ العضلةِ القلبيةِ وفقاً للتّصنيفِ العالمي الرَّابعِ لاحتشاءِ العضلةِ القلبيةِ [3].

❖ العلاجُ المُسبقُ بالسنتاتينات:

صُنِفَ المرضى بناءً على السّوابقِ الدّوائيّةِ للعلاجِ بالسنتاتيناتِ قبلَ القبولِ إلى مجموعتين:

- مجموعة العلاج المُسبق بالسنتاتينات: الذين تلقّوا السنتاتينات (من أي نوع) قبل الدخول إلى المستشفى لثلاثة أشهر على الأقل.
- مجموعة عدم العلاج المُسبق بالسنتاتينات.

❖ جمع البيانات:

خضع جميع المرضى لتقييم سريري ومخبري، ووُثِّقَت البيانات التّالية من خلال التّواصل المباشر مع المريض أو ذويه والعودة إلى الأضيّاب: العمر، والجنس، والتّدخين، والأمراض المرافقة، والقصة العائليّة للدّاء القلبي الإكليلي الباكر، ومراجعة العلاجات السّابقة والأدوية المُستخدمة قبل القبول في المستشفى، والعلامات الحيويّة عند القبول، ونمط المتلازمة الإكليليّة الحادّة (UA، NSTEMI، STEMI)، وتصنيف Killip، والعلاجات التي تلقّاها المرضى في المستشفى.

التّقييم المخبري: وُثِّقَت التّحاليل المخبريّة التّالية عند القبول في المستشفى: سكر الدّم الصّيامي، والتروبونين، والبروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL)، والبروتين الدهني مُرتفع الكثافة (high-density lipoprotein) (HDL)، والشّحوم الثلاثيّة، والكوليسترول الكلّي، والكرياتينين.

❖ النّتائج (Outcomes):

شملت النّتائج ما يلي:

- نمط التّظاهر للمتلازمة الإكليليّة الحادّة.
- الوفاة النّاجمة عن جميع الأسباب في المستشفى.
- الأحداث القلبيّة الوعائيّة الصّارّة الكبرى (MACEs): تعرّف بأنّها حدوث واحدٍ أو أكثر ممّا يلي: الموت قلبي المنشأ، أو احتشاء العضلة القلبيّة المتكرّر، أو خثار الشبكات، أو السّكتة الدماغيّة الإقفاريّة [17].

سابعاً: الدِّراساتُ المرجعيةُ

1- دراسة Mytas وزملائه [18]

عنوانُ الدِّراسة:

Effect of Statin Pretreatment on the Outcome of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients without Prior History of Coronary Artery Disease

وهي دراسةٌ تقديميةٌ أجراها Dimitrios Mytas وزملاؤه في اليونان نُشرت عام 2013 في مجلة Hellenic Journal of Cardiology. كانَ الهدفُ هو دراسةُ تأثيرِ العلاجِ المُسبقِ بالستاتينات على نتائجِ المرضى الذين ليس لديهم سوابقُ داءٍ قلبي إكليلي وتظاهروا بـ STEMI وعولجوا بحالاتِ الخثرة (انحلالِ الفبرين).

شملت الدِّراسة 1032 مريضاً صُنِّفوا إلى مجموعتين بناءً على علاجهم السابق بالستاتينات لمدة ثلاثة أشهرٍ على الأقل قبلَ القبولِ: مجموعةُ المرضى المُعالجين مُسبقاً بالستاتينات (124 مريض) ومجموعةُ المرضى غير المُعالجين مُسبقاً بالستاتينات (908 مريض). تلقى جميعُ المرضى جرعاتٍ عاليةً من الستاتينات أثناءَ القبولِ في المستشفى ووُصِّفت لهم الستاتينات بعدَ التَّخريج. كانت النتيجةُ الأولى هي معدَّلُ نجاحِ حلِّ الخثرة، المعرَّفُ بأنَّه تراجعٌ في ترحُّلِ القطعةِ ST بمقدار $\leq 50\%$ وزوالٌ كاملٌ للألم خلفَ القصِّ في 90 دقيقة. تضمَّنتِ النَّتائجُ الثانويَّةُ الانخفاضُ في مستوياتِ البروتينِ الارتكاسي-C عالي الحساسية (hs-CRP) (high sensitivity C-reactive protein) وكرياتين كيناز-MB (CK-MB) (creatine kinase-MB)، والوفياتِ القلبيةِ الوعائية في المستشفى، وكذلك على المدى القصيرِ والطَّويل.

في النّتائج، أظهرت الدّراسة تراجعاً في ترحّل القطعة ST بمقدار $\leq 50\%$ لدى 63.7% من المرضى المُعالَجين مُسبقاً بالاستاتينات ولدى 49.1% من المرضى غير المُعالَجين مُسبقاً بالاستاتينات ($P < 0.01$). ترافق العلاج المُسبق بالاستاتينات بانخفاض مستويات hs-CRP ومستويات الدُّرّة CK-MB ($P < 0.01$). كان لدى مجموعة العلاج المُسبق بالاستاتينات معدّل وفياتٍ أقلّ في غضون 30 يوماً (5.6% مقابل 12.3% ، $p < 0.05$)، في حين لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌّ في الوفياتٍ داخل المستشفى أو الوفياتٍ لمدّة ثلاث سنواتٍ.

خلصت الدّراسة إلى ارتباط العلاج المُسبق بالاستاتينات في المرضى الذين ليس لديهم سوابقٍ داءٍ قلبيّ إكليليّ والذين يعانون من STEMI بحلّ الخثرات النّاجح، وانخفاض الالتهاب الجهازى، ودرجة أقلّ من تلف عضلة القلب، وانخفاض مُحتملٍ في معدّل الوفيات على المدى القصير.

2- دراسة Ndrepepa وزملائه [12]

عنوان الدّراسة:

Statin pretreatment and presentation patterns in patients with coronary artery disease

وهي دراسةٌ تقديميّةٌ أجراها Gjin Ndrepepa وزملاؤه في ألمانيا نُشرت عام 2013 في مجلّة Cardiology Journal. كانَ الهدفُ هو دراسةُ تأثير العلاج المُسبق بالاستاتينات على أنماط التّظاهر لدى المرضى الذين يعانون من الدّاء القلبيّ الإكليليّ.

شملت الدّراسة 12989 مريضاً مُصاباً بالدّاء القلبيّ الإكليليّ ممّن خضعوا لتصوير الأوعية الإكليليّة، وكانت النّتيجة الأولى هي التّظاهر بخنّاق صدرٍ مُستقرٍ أو متلازمة إكليليّة حادّة وفقاً للعلاج المُسبق بالاستاتينات.

في النّتائج، كان 62.7% من المرضى عند التّظاهر مُعالَجين مُسبقاً بالستاتينات. عند مقارنة نمط التّظاهر، ترافق العلاج المُسبق بالستاتينات مع انخفاض التّظاهر بمتلازمة إكليلية حادة (نسبة أرجحية 0.35، $P < 0.001$) والتّظاهر ب STEMI (نسبة أرجحية 0.18، $P < 0.001$).

خلصت الدّراسة إلى أنّه بالرّغم من ارتفاع عبء التّصلّب العصيدي الإكليلي (وفقاً لحرز Gensini)، فإنّ مرضى الدّاء القلبي الإكليلي الذين يتلقّون علاجاً بالستاتينات لديهم احتمالات أقلّ للإصابة بالمتلازمة الإكليلية الحادة و STEMI مقارنة بالمرضى الذين لا يتلقّون الستاتينات.

3- دراسة Toso وزملائها [19]

عنوان الدّراسة:

Association of statin pretreatment with presentation characteristics, infarct size and outcome in older patients with acute coronary syndrome: the Elderly ACS-2trial

وهي دراسة تحليلية أجرتها Anna Toso وزملاؤها في إيطاليا ونُشرت في عام 2022 في مجلة Age and Ageing. كان الهدف هو دراسة العلاقة بين العلاج السابق بالستاتينات وخصائص التّظاهر، وحجم الاحتشاء، والنّتائج السريرية لدى المرضى الأكبر سناً، مع أو بدون وجود مرض قلبي وعائي عصيدي (atherosclerotic cardiovascular disease) (ASCVD)، المشمولين في تجربة Elderly-ACS 2.

شملت الدّراسة 1192 مريضاً مصاباً بالمتلازمة الإكليلية الحادة. تمّ قياس حجم الاحتشاء عن طريق قياس ذروة كرياتين كيناز-MB (CK-MB). كانت النّقاط النهائيّة الرئيسيّة هي الوفاة النّاجمة عن جميع الأسباب في المستشفى وفي غضون عامٍ واحدٍ.

في النّتائج، كانَ 44.5% من المرضى عندَ التّظاهرِ مُعالَجينَ مُسبقاً بالسنتاتينات. كانَ هناكَ تواترٌ أقلّ بكثيرٍ لـ STEMI لدى المرضى المُعالَجينَ مُسبقاً بالسنتاتينات، في كلٍّ من مجموعتي المرضى مع ASCVD والمرضى بدون ASCVD. كانت مستوياتُ الدُّرّةِ لـ CK-MB أقلّ لدى المُعالَجينَ مُسبقاً بالسنتاتينات (10 مقابل 25 نانوغرام/مل، $P < 0.0001$). كانَ هناكَ انخفاضٌ في الوفيّاتِ النّاجمة عن جميع الأسبابِ داخلَ المستشفى وفي غضونِ عامٍ واحدٍ بالنّسبةِ للأشخاص الذين يعانون من ASCVD والمُعالَجينَ مُسبقاً بالسنتاتينات بشكلٍ مستقلٍّ عن المُتغيّراتِ الأساسيّةِ الأخرى. لم تكن هناكَ اختلافاتٌ في الوفيّاتِ النّاجمة عن جميع الأسبابِ للمرضى الذين لا يعانون من ASCVD سواء كانوا يتناولون السنتاتينات أم لا.

خلصت الدّراسةُ إلى ارتباطِ العلاجِ المُسبقِ بالسنتاتينات مع تظاهرٍ أقلّ خطورةً للمتلازمةِ الإكليليّةِ الحادّةِ وانخفاضٍ في تلفِ عضلةِ القلبِ لدى مرضى ACS سواءً مع ASCVD أو بدونِ ASCVD. كانَ معدّلُ الوفيّاتِ النّاجمة عن جميع الأسبابِ (داخلَ المستشفى وخلالِ عامٍ واحدٍ) أقلّ بشكلٍ ملحوظٍ في مرضى ASCVD المُعالَجينَ مُسبقاً بالسنتاتينات.

4- دراسةُ Trivi وزملائه [20]

عنوانُ الدّراسة:

Statin pretreatment and presentation patterns in patients with acute coronary syndromes

وهي دراسةٌ رابعةٌ أجراها Marcelo Trivi وزملاؤه في الأرجنتين نُشرت عام 2017 في مجلّة Journal of Xiangya Medicine. هدفت الدّراسةُ إلى تحديدِ أيّ ارتباطٍ بين الاستخدامِ المُسبقِ للسنتاتينات وأنماطِ التّظاهرِ لدى مرضى المتلازمةِ الإكليليّةِ الحادّةِ الذين تمَّ إدخالهم إلى المستشفى.

شملت الدّراسة 1322 مريضاً مصاباً بالمتلازمة الإكليلية الحادّة. صُنّف المرضى بناءً على العلاج المُسبق بالستاتينات وكان 46% منهم مُعالجاً مُسبقاً بالستاتينات. أظهرت الدّراسة أنّ نسبة أعلى من المرضى الذين تظاهروا بخناقٍ صدرٍ غيرٍ مستقرٍ قد تلقوا مسبقاً الستاتينات مقارنةً بالذين تظاهروا بـ NSTEMI (54% مقابل 40%، $P < 0.0001$)، وأولئك الذين تظاهروا بـ STEMI (54% مقابل 31%، $P < 0.0001$). ارتبط العلاج المُسبق بالستاتينات ارتباطاً مستقلاً مع انخفاض احتمال الإصابة بـ STEMI (نسبة الأرجحية 0.7، $P = 0.03$) أو احتشاء العضلة القلبية الحادّ (نسبة الأرجحية 0.66، $P < 0.01$).

خلصت الدّراسة إلى أنّ العلاج المُسبق بالستاتينات في المتلازمة الإكليلية الحادّة مرتبطٌ بحدوث خناقٍ الصدرٍ غيرٍ المستقرٍ أكثر من احتشاء العضلة القلبية. قد يكون العلاج المُسبق بالستاتينات وسيلةً لتحقيق الاستقرار في لويحات التصلب العصيدي الإكليلية.

5- دراسة Zhang وزملائها [17]

عنوان الدّراسة:

Associations of pre-hospital statin treatment with in-hospital outcomes and severity of coronary artery disease in patients with first acute coronary syndrome-findings from the CCC-ACS project

وهي دراسة تحليلية أجرتها Lisha Zhang وزملاؤها في الصين نُشرت عام 2022 في مجلة Frontiers in Cardiovascular Medicine. شملت الدّراسة 41183 مريضاً مصاباً بالمتلازمة الإكليلية الحادّة للمرة الأولى وخضعوا لتصوير الأوعية الإكليلية. صُنّف المرضى بناءً على العلاج المُسبق بالستاتينات وكان 12.7% منهم مُعالجاً مُسبقاً بالستاتينات.

في النّتائج، أظهرت الدّراسة أنّ الوفاة داخل المستشفى النّاجمة عن جميع الأسباب كانت أعلى لدى المرضى غير المُعالجين مُسبقاً بالسنتاتينات (1.2% مقابل 0.8%، $P=0.010$). ومع ذلك، في التحليل متعدّد المتغيّرات لم يكن هنالك ارتباط بين العلاج المُسبق بالسنتاتينات والأحداث القلبية الوعائية الضّارة الكبرى (MACes) أو الوفيات في المستشفى النّاجمة عن جميع الأسباب في كامل العينة وفي المجموعات الفرعية. من المُثير للاهتمام أن العلاج المُسبق بالسنتاتينات كان مرتبطاً بزيادة خطر الإصابة بالدّاء الشرياني الإكليلي الانسدادي الشّديد بنسبة 8.9%، ولوحظت نتائج مماثلة في مجموعات فرعية مثل الإناث، والمرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 50 إلى 75 سنة، والمرضى الذين يعانون من ارتفاع التّوتر الشرياني.

خلصت الدّراسة إلى أنّ العلاج المُسبق بالسنتاتينات لم يكن مرتبطاً بالأحداث القلبية الوعائية الضّارة الكبرى (MACes) أو الوفاة النّاجمة عن جميع أسباب أثناء الإقامة في المستشفى، ولكنّه كان مرتبطاً بارتفاع خطر زيادة شدة الموجودات التّصويرية الإكليلية لدى المرضى الذين يعانون من ACS لأول مرة.

ثامناً: خلاصة الدّراسات العالمية

أشارت معظم الدّراسات إلى أنّ العلاج المُسبق بالسنتاتينات يترافق بتظاهر أقلّ شدة للمتلازمة الإكليلية الحادة (التّظاهر بخنّاق صدر غير مستقرّ أكثر من احتشاء العضلة القلبية الحاد). من ناحية أخرى، هنالك تناقض بين الدّراسات في تأثير العلاج المُسبق بالسنتاتينات على النّتائج السريرية في المستشفى للمتلازمة الإكليلية الحادة مثل الوفاة في المستشفى لجميع الأسباب والأحداث القلبية الوعائية الضّارة الكبرى (MACes)، حيث أظهرت بعض الدّراسات تأثيراً إيجابياً على تقليل حدوثها، بينما أظهرت دراسات أخرى عدم وجود تأثير، ولهذا نحن بحاجة إلى مزيد من الدّراسات لإيضاح هذا السّؤال البحثي.

تاسعاً: مكوّنات البحث

يتكوّن البحث من ثلاثة أبواب:

الباب الأول: القسم التمهيدي.

الباب الثاني: القسم النظري، ويتحدّث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات

الأساسيّة ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكوّن هذا الجزء من خمسة فصول:

■ الفصل الأول، تعريف بالمتلازمة الإكليليّة الحادّة: ويتحدّث عن تعريف الحالة ومكوّناتها مثل

خناق الصّدر غير المُستقرّ واحتشاء العضلة القليّة وفقاً للتعريف العالميّ الرابع لاحتشاء

العضلة القليّة. ويعرض الفصل بعض التّحسينات التي أُدخلت إلى التعريف العالميّ الرابع.

يقدم الفصل لمحة عن وبائيات المتلازمة الإكليليّة الحادّة.

■ الفصل الثاني، الآليّة الإمرضيّة للمتلازمة الإكليليّة الحادّة: ويستعرض الفصل الآليات الكامنة

وراء حدوث المتلازمة مثل تمزّق اللويحة العصيديّة، وتآكل اللويحة، والتنام اللويحات. ويشرح

الفصل الآليات الأخرى للمتلازمة الإكليليّة الحادّة مثل العقيدات المُتكتّسة، واحتشاء العضلة

القليّة مع الشّرايين الإكليليّة غير الانسدادية (MINOCA)، والتّسلّخ العفوي للشّريان الإكليلي

(SCAD).

■ الفصل الثالث، تشخيص وتقييم المتلازمة الإكليليّة الحادّة: ويتحدّث عن أعراض المتلازمة

الإكليليّة الحادّة وأهمّ موجودات الفحص السريري. يعرض الفصل أهمّ الأدوات لتقييم المخاطر

مثل Marburg Heart Score وحرز HEART التي تساعد على اتّخاذ القرارات السريريّة.

يشرح الفصل الدّراسات التّشخيصيّة مثل تخطيط كهربيّة القلب والتروبونين القلي وتصوير

الأوعية الإكليليّة الغازي

■ الفصل الرابع، تدبير المتلازمة الإكليليّة الحادّة: يشرح الفصل إعادة التّوعية في كلّ من

STEMI و NSTEMI-ACS وفقاً لتوصيات الكلية الأمريكيّة لأمراض القلب/جمعية القلب

الأمريكية لعام 2025. يستعرض الفصل العلاجات الطبية للمتلازمة الإكليلية الحادة مثل

مضادات الصفائح والمميعات وخافضات الشحوم وغيرها من الأدوية.

■ الفصل الخامس، الستاتينات: يقدِّم الفصل تعريفاً لهذه المجموعة من الأدوية ويستعرض

استطابها وآلية عملها. يشرح الفصل تأثيرات الستاتينات على كلٍّ من LDL، وHDL، والشحوم

الثلثية، ووظيفة بطانة الأوعية الدموية، والعملية الالتهابية، واستقرار اللويحة العصيدية.

يستعرض الفصل استخدام الستاتينات في الوقاية الأولية والثانوية من الأحداث القلبية الوعائية

الرئيسية مستشهداً بالدراسات العالمية الكبيرة والمبادئ التوجيهية الحديثة.

الباب الثالث: القسم العملي، وهو الإطار العملي للدراسة والخطط التي اتبعت خلال مدة

الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

■ الفصل الأول، هدف البحث وطريقته إجرائه: ويحوي خلفية البحث وأهميته، وهدف البحث،

ومواد وطرق البحث (تصميم الدراسة، وعينة البحث، ومعايير الاشتغال والاستبعاد، وطريقة

العمل وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استخدمت

في البحث).

■ الفصل الثاني، نتائج البحث: ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية.

■ الفصل الثالث، المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية: ويحوي مراجعةً للنتائج التي تمّ

التوصل إليها ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

■ الفصل الرابع، الاستنتاجات والتوصيات: ويحوي خلاصة نتائج البحث والمقترحات المستقبلية

لإجراء دراسات حول هذا الموضوع لاحقاً.

الباب الثاني: القسم النظري

يتألف الباب الثاني من خمسة فصول:

- الفصل الأول: تعريف بالمتلازمة الإكليلية الحادة
- الفصل الثاني: الآلية المرضية للمتلازمة الإكليلية الحادة
- الفصل الثالث: تشخيص وتقييم المتلازمة الإكليلية الحادة
- الفصل الرابع: تدبير المتلازمة الإكليلية الحادة
- الفصل الخامس: السنتاتينات

الفصل الأول: تعريف بالمتلازمة الإكليلية الحادة

1-1- مقدمة:

لا يزال التَّصلُّب العصيدي واختلاطاته الحادة والمُزمنة يتسبَّب في مُعظم الوفيات على مستوى العالم [21]. يزداد معدَّل الإصابة بالمتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) ازدياداً حاداً مع تقدُّم العمر لدى كلِّ من النِّساء والرِّجال، على الرُّغم من تأخُّر حدوثها لدى النِّساء، مع اختلاف الآليات الكامنة بشكلٍ ملحوظٍ اعتماداً على الجنس والعمر وعوامل الخطر الفرديَّة [22].

تَنُجُّ مُعظم حالات المتلازمة الإكليلية الحادة عن انخفاضٍ حادٍّ في إمداد عضلة القلب بالدَّم بسببٍ تمزُّقٍ أو تآكلٍ لويحةٍ عصيديةٍ إكليليةٍ، مع سيطرة التَّمزُّق في حالات احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI) [23]. تشمل الأسباب الأخرى الأقل شيوعاً العقيدات المُتَكَسِّة والتَّسلُّخ العفويَّ للشَّريان الإكليلي (spontaneous coronary artery dissection) (SCAD) والتَّشنُّج الإكليلي، وسوء الوظيفة الوعائية المجهريَّة، والانصمام الإكليلي [24].

عادةً ما تختلط اللُّويحات الغنيَّة بالدهون بتمزُّقٍ (rupture) أو تشقُّقٍ (fissure). غالباً ما يحدث التَّآكل (erosion) في الآفات الغنيَّة بالبروتينوغليكان/الجليكوزأمينوغليكان. قد لا تُسبِّب هذه الاضطرابات في اللُّويحة أعراضاً أو قد تُحرِّض متلازمة إكليلية حادة. ومع ذلك، يمكن أن تؤدي هذه الأحداث تحت السَّريَّة إلى شفاءٍ موضعيٍّ وتطوُّرٍ في اللُّويحات. قد تختلف الفيزيولوجيا المرضيَّة للمتلازمة الإكليلية الحادة بين الجنسين، حيث تُظهر النِّساء في كثيرٍ من الأحيان مرضاً غير انسدادِيٍّ، وعبء لُّويحاتٍ إجماليٍّ أقلٍّ، ومرضاً أحاديَّ الشَّريان في كثيرٍ من الأحيان، ويكونُ تمزُّقُ اللُّويحات أقلَّ شيوعاً كآليَّةٍ لتحفيز المتلازمة الإكليلية الحادة، ممَّا قد يُسهِّم في اختلافات بين الجنسين في التَّظَاهُر السَّريري [24].

2-1- تعريف المتلازمة الإكليلية الحادة:

يُشيرُ مُصطلحُ المتلازمة الإكليلية الحادة إلى مجموعة من الحالات القلبية الإقفارية التي تتراوح من خنَّاقِ الصَّدرِ غيرِ المُستقرِّ (UA) إلى احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاعِ القطعة ST (STEMI) أو احتشاء العضلة القلبية بدونِ ارتفاعِ القطعة ST (NSTEMI) [1]. يعتمدُ تشخيصُ وتصنيفُ المتلازمة الإكليلية الحادة على مراجعة شاملة للمظاهر السريرية، وموجودات تخطيط كهربية القلب (ECG)، والواسمات الحيوية لنخر العضلة القلبية [1].

يمكنُ أيضاً تصنيفُ المتلازمة الإكليلية الحادة إلى:

- المتلازمة الإكليلية الحادة مع ارتفاعِ القطعة ST (ST-segment elevation ACS) (STE-ACS)

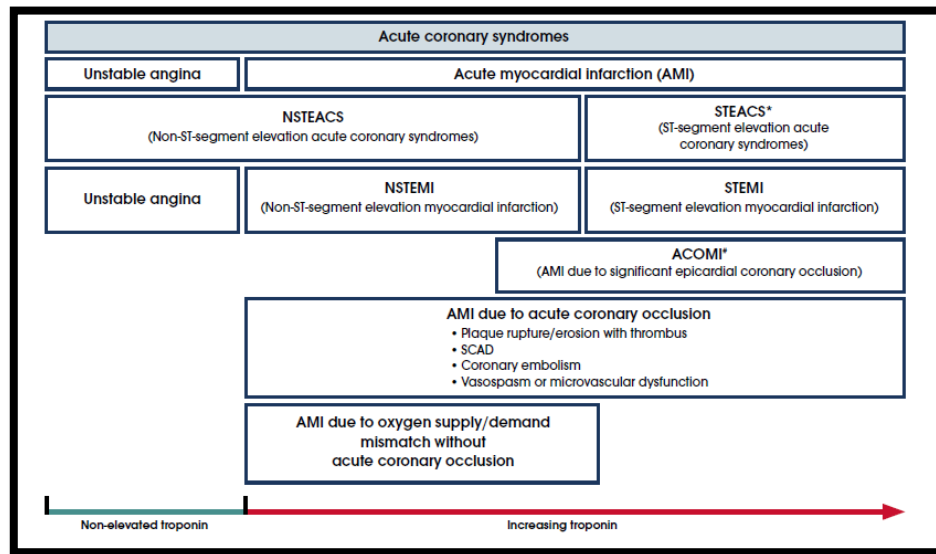
- المتلازمة الإكليلية الحادة بدونِ ارتفاعِ القطعة ST (Non-ST-segment elevation ACS) (NSTEMI-ACS)، التي تشملُ كلاً من احتشاء العضلة القلبية بدونِ ارتفاعِ القطعة ST وخنَّاقِ الصَّدرِ غيرِ المُستقرِّ، حيثُ يتمُّ التَّمييزُ بينهما من خلالِ وجودِ أو غيابِ دليلِ حيوي على نخرِ عضلة القلب، على التَّوالي.

يُستخدَمُ مُصطلحُ احتشاء العضلة القلبية بانسدادِ الشَّريانِ الإكليلي الحادِ (acute coronary occlusion myocardial infarction) (ACOMI) والذي يشملُ الأشخاص الذين يعانون من تغيُّراتٍ في تخطيط كهربية القلب إمَّا في ارتفاعِ القطعة ST أو تغيُّراتٍ أخرى تُشيرُ إلى انسدادِ إكليلي حادٍ (الشكل 1) [25].

2-1-1- تعريفُ خَنَاقِ الصَّدْرِ غيرِ المُستَقَرِّ (UA):

يُعرَّفُ خَنَاقُ الصَّدْرِ غيرِ المُستَقَرِّ بأنَّه إقْفَارٌ في عضلةِ القلبِ أثناءَ الرَّاحَةِ أو عندَ بذلِ جُهدٍ بسيطٍ في ظلِّ غيابِ أدْيَةٍ/نخِرٍ حادٍّ في عضلةِ القلبِ. وهو تشخيصٌ سريريٌّ يعتمدُ على وجودِ أعراضٍ إقفاريَّةٍ توحي بوجودِ متلازمةٍ إكليليَّةٍ حادَّةٍ دونَ تغيُّراتٍ إقفاريَّةٍ في تخطيطِ كهربيَّةِ القلبِ أو قد تكونُ التَّغيُّراتُ عابرةً ودونَ ارتفاعٍ في الواسماتِ الحيويَّةِ (التروبونين القلبي) [25].

منذُ إدخالِ مُقاييساتِ التروبونين القلبي عالي الحساسيَّةِ (high-sensitivity cardiac troponin) (hs-cTn)، انخفضَ معدَّلُ انتشارِ خَنَاقِ الصَّدْرِ غيرِ المُستَقَرِّ، ويُعرَى ذلكَ على الأرجحِ إلى زيادةٍ دقَّةِ الفحصِ التي تسمحُ باكتشافِ التَّغيُّراتِ مُنخفضةِ النِّطاقِ في تركيزاتِ التروبونين [25].



الشكل (1): تصنيفُ الحالاتِ المترافقة مع المُتلازمة الإكليليَّة الحادَّة [25]

2-1-2- تعريفُ احتشاءِ العضلةِ القلبيَّة:

وفقاً للتَّعريفِ العالميِّ الرَّابِع، يعتمدُ تعريفُ احتشاءِ العضلةِ القلبيَّة على وجودِ نخِرٍ في عضلةِ القلبِ يُكتَشَفُ من خلالِ ارتفاعِ مستوى أحدِ الواسماتِ الحيويَّةِ القلبيَّة (يُفضَّلُ أن يكونَ hs-cTn)، بقيمةٍ واحدةٍ على الأقلِ أعلى من النِّسبة المئويَّة 99 من الحدِّ المرجعي الأعلى [3].

المعايير الدُّوليَّة المَقبولة حاليًّا لتشخيص احتشاء عضلة القلب الحادِّ هي اكتشافُ زيادةٍ و/أو نقصانٍ

في مستوى التروبونين، بقيمةٍ واحدةٍ أعلى من الحدِّ المرجعي الأعلى، وواحدٍ على الأقلٍ ممَّا يلي [3]:

- أعراضُ إقفارِ عضلة القلبِ الحادِّ.
- تغيُّراتُ إقفاريَّةٍ جديدةٍ في تخطيطِ كهربيةِ القلبِ.
- ظهورُ موجاتِ Q مرضيَّةٍ في تخطيطِ كهربيةِ القلبِ.
- وجودُ دليلٍ تصويريٍّ على فقدانٍ جديدٍ لعيوشيةِ عضلة القلبِ، أو خللٍ جديدٍ ناحيٍّ في حركةِ جدارٍ يتوافقُ مع السَّببِيَّةِ الإقفاريَّةِ.
- اكتشافُ خثرةٍ داخلِ الشَّريانِ الإكليليِّ في تصويرِ الأوعيةِ الإكليليَّةِ أو تشريحِ الجثةِ.

النَّمطُ الأوَّلُ: هو احتشاء عضلة القلبِ العفوي مع حدثيَّةٍ مرضيَّةٍ إكليليَّةٍ. يحدثُ نتيجةً لتمزُّقٍ أو تآكلٍ لويحةٍ عصيديَّةٍ مع خثارٍ لاحقٍ في واحدٍ أو أكثرٍ من الشَّرايينِ الإكليليَّةِ، ممَّا يؤديُّ إلى انخفاضِ جريانِ الدَّمِ في عضلة القلبِ و/أو انصمامٍ بعيدٍ، ثمَّ نخرِ عضلة القلبِ. قد يكونُ مرضُ الشَّريانِ الإكليليِّ المُستبطنِ غيرِ انسدادِيٍّ أو غائباً في تصويرِ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ الإكليليَّةِ ويعرَفُ باحتشاءِ العضلةِ القلبيَّةِ مع الشَّرايينِ الإكليليَّةِ غيرِ الانسداديةِ (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries) (MINOCA) [3].

النَّمطُ الثَّاني: يحدثُ نتيجةً للإقفارِ، ولكن دونَ تمزُّقٍ أو تآكلٍ في لويحةٍ عصيديَّةٍ. بدلاً من ذلك، هناكُ عدمُ توازنٍ في العرضِ والطَّلَبِ على الأكسجينِ في العضلةِ القلبيَّةِ، كما قد يحدثُ في مريضٍ يُعاني من انخفاضِ ضغطِ الدَّمِ (نقصِ العرضِ) أو اللانظميَّاتِ التسرُّعيَّةِ (زيادةِ الطَّلَبِ). على عكسِ احتشاءِ العضلةِ القلبيَّةِ من النَّمطِ الأوَّلِ، لا يحدثُ انسدادٌ تشريحيٌّ جديدٌ في الأوعيةِ الإكليليَّةِ [3].

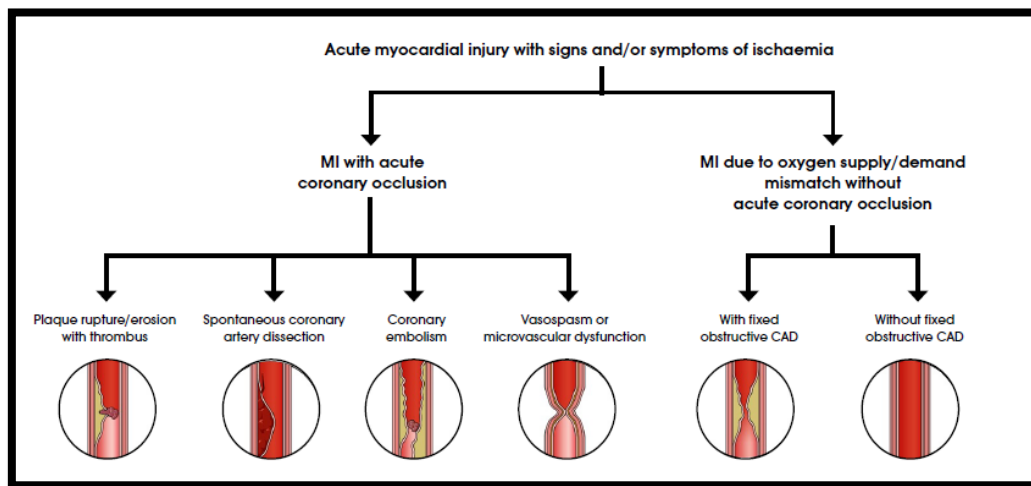
النَّمطُ الثَّالثُ: يُلاحظُ في مريضٍ مع تظاهرٍ كلاسيكيٍّ لاحتشاءِ العضلةِ القلبيَّةِ (كما في حال ارتفاعِ القطعةِ ST النُّمُوذجيِّ في ECG)، ولكن دونَ إجراءِ اختبارِ التروبونين [3].

النَّمط الرَّابِعُ: يحدثُ في حالة التَّدَاخُلِ الإِكْلِيلِي عِبْرَ الجِلْد (PCI) في مَخْتَبِرِ القِطْرَةِ، وعادةً كَنَتِجَةِ لاختلاط الإجراء [3].

النَّمطُ الخَامِسُ: كما في النَّمطِ الرَّابِعِ، وَلَكِنَّهُ يَحْدُثُ فِي وَقْتِ إِجْرَاءِ جِرَاحَةِ مَجَازَةِ الشَّرِيَانِ الإِكْلِيلِي (CABG).

أُدْخِلَتْ تحسِنَاتٌ عَلَى التَّعْرِيفِ الْعَالَمِيِّ الرَّابِعِ تَتَوَافَقُ بِشَكْلٍ أَوْثَقَ مَعَ المتلازماتِ السَّرِيرِيَّةِ الَّتِي تُمَيِّزُ احتشاء عضلة القلب الانسدادي وغير الانسدادي [25]. قد تُحْدِثُ صُورَةٌ سريريَّةٌ مِمَّاثِلَةٌ لِلنَّمطِ الأوَّلِ مِنْ احتشاءِ العضلةِ القَلْبِيَّةِ بِسَبَبِ انسدادٍ إِكْلِيلِيٍّ غَيْرِ عَصِيدِيٍّ، مِثْلَ التَّسَلُّخِ العَفْوِيِّ لِلشَّرِيَانِ الإِكْلِيلِي، أَوْ الانصمامِ الإِكْلِيلِي، أَوْ التَّشَنُّجِ الإِكْلِيلِي، أَوْ سَوْءِ الوَظِيفَةِ الوَعَائِيَّةِ المَجْهَرِيَّةِ، وَالتِّي تَرْتَبِطُ جَمِيعُهَا بِحَدِثَةِ مَرَضِيَّةٍ عَلَى مَسْتَوَى الشَّرِيَانِ الإِكْلِيلِي. تَوَدِّي هَذِهِ الْحَالَاتِ (المُصَنَّفَةُ ضَمْنَ النَّمطِ الثَّانِي لاحتشاءِ العضلةِ القَلْبِيَّةِ فِي التَّعْرِيفِ الْعَالَمِيِّ الرَّابِعِ) إِلَى انخفاضٍ عَفْوِيٍّ فِي إِمدَادِ عضلةِ القلبِ بِالأكْسِجِينِ، وَغَالِبًا مَا لَا يُمَكِّنُ تَمْيِيزَ النِّظَاحِ السَّرِيرِيِّ، وَالِاسْتِصْغَاءَاتِ، وَالتَّدْبِيرِ المُبَكِّرِ، عَنْ تِلْكَ المُرتَبِطَةِ بِأَحْدَاثِ اللُّوِيحَاتِ العَصِيدِيَّةِ العَفْوِيَّةِ. لِذَلِكَ تَصَنَّفُ ضَمْنَ أَشْكَالِ احتشاءِ العضلةِ القَلْبِيَّةِ الانسدادي (الشكل 2)

[25]



الشكل (2): تصنيف مُنَقَّح لاضطرابات احتشاء العضلة القلبية. مُقتَبَسٌ مِنْ de Lemos وزملائه [26]

في تحسيناتٍ إضافيةٍ على التعريف العالمي الرابع، قد يُصنّف احتشاء العضلة القلبية الناتج عن عدم توافق العرض والطلب على الأكسجين دون انسداد إكليليّ حادّ بشكلٍ فرعيّ وفقاً لوجود أو غياب الانسداد الإكليلي الثابت (الشكل 2) [25].

3-1- وبائيات المتلازمة الإكليلية الحادة:

على الرغم من إحراز تقدّم كبير في تشخيص وعلاج المتلازمة الإكليلية الحادة، تبقى الأمراض القلبية الوعائية السبب الرئيسي للوفاة في جميع أنحاء العالم، وينجم ما يقرب من نصف هذه الوفيات عن الداء القلبي الإقفاري. هناك تباين عالمي ملحوظ في معدلات إعادة التوعية (revascularization) والوفيات على المدى البعيد التي تعقب المتلازمة الإكليلية الحادة [27].

تؤثّر المتلازمة الإكليلية الحادة على أكثر من سبعة ملايين شخص على مستوى العالم. ويُعدّ احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST مسؤولاً عن 30% من الحالات، في حين أنّ المتلازمة الإكليلية الحادة بدون ارتفاع القطعة ST (NSTEMI-ACS) مسؤولة عن بقية الحالات [28]. تتناقص نسبة احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST في البلدان مرتفعة الدخل [29]، ويرجع ذلك جزئياً على الأرجح إلى الاتجاهات طويلة الأمد في أنماط مخاطر المرضى، بما في ذلك انخفاض معدلات التدخين في أوروبا الغربية وأمريكا الشمالية، ويرتبط جزئياً بالاستخدام المتزايد لفحوصات التروبونين عالية الحساسية (hs-cTn) لتشخيص احتشاء العضلة القلبية بدون ارتفاع القطعة ST. ومع ذلك، لا تزال معدلات الوفيات داخل المستشفى لدى مرضى STEMI، والمختلط بالصدمة، مرتفعة، لا سيّما في حالات السكتة القلبية [30].

الفصل الثاني: الآلية المرضية لمتلازمة الإكليلية الحادة

2-2- مقدمة:

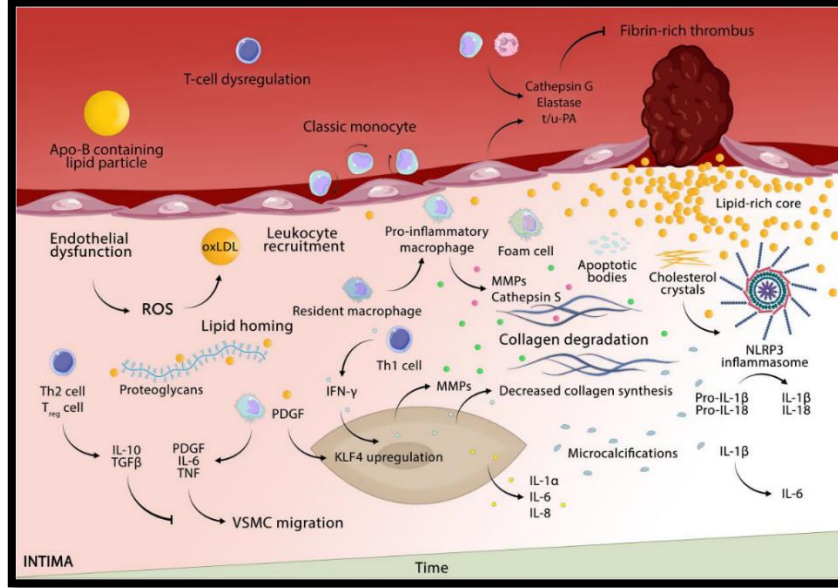
لا يزال تمرُّق اللويحات هو السَّبَبُ الرَّئِيسِيُّ لمتلازمة الإكليلية الحادة. ومع ذلك، وبفضل تحسُّن ضبط عوامل الخطر التقليديَّة، مثل التَّخْفِيزِ المُكثَّفِ لكوليسترول البروتين الدهني مُنخفض الكثافة (LDL)، فإنَّ الآليَّات التي لم تكن موضع تقدير في السَّابِق، بما في ذلك تآكل اللويحات، تكتسب الآن أهميَّةً سريريَّةً أكبر [31].

2-2- تمرُّق اللويحة (plaque rupture):

تبدأ دورة حياة اللويحات العصيدية خلال العقد الثاني من عُمر الإنسان، أي قبل نصف قرن تقريباً من تظاهر العديد من حالات المتلازمة الإكليلية الحادة، حيث تُعدُّ اللويحات الغنيَّة بالدهون والخلايا الرغوية، المُغطَّاة بغطاءٍ ليفي رقيق، الأكثر عُرضةً للتمزُّق [24]. وفقاً للدراسات المعاصرة القائمة على التَّصوِيرِ المقطعي البصري التَّوافقي (optical coherence tomography) (OCT)، شكَّلَ تمرُّق اللويحات حوالي 60% من جميع حالات المتلازمة الإكليلية الحادة [23]. وبينما لا تُسبِّب جميع اللويحات المتمزِّقة متلازمة إكليلية حادة، فإنَّ الآليَّات الالتهابية وغير الالتهابية على حدِّ سواء يمكن أن تُزعزع التَّوازن الهيكليَّ المنظَّم بدقة للغطاء الليفي، ممَّا يُؤدِّي إلى تمرُّق اللويحات (الشكل 3) [24].

مع ترقُّق الأغشية الليفيَّة المحيطة باللويحات الإكليلية، يحدث فقدانٌ تدريجيٌّ لخلايا العضلات الملساء وزيادة في البالعات، ممَّا يُعزِّزُ الالتهاب. ويمكن أن يُؤدِّي اختلال التَّوازن بين الإنزيمات التي تُحلِّل المصفوفة خارج الخلية ومُتبطَّات هذه الإنزيمات إلى تمرُّق اللويحات [32]. تُطلق البالعات المُحمَّلة بالدهون التي تخضع لموت الخلايا المُبرمج الكوليسترول الحرَّ، مع حدوث اضطرابات في مسار

الأسترة/إزالة الأسترة ممَّا يؤدي إلى تغيير نسبة الكوليسترول الحرِّ إلى الكوليسترول المُوسَّتر وتسهيل تراكم بلورات الكوليسترول، وهو ما يرتبط بعدم استقرار اللويحات وزيادة خطر حدوث اختلالات قلبية وعائية خطيرة [24].



الشكل (3): الآليات الجزيئية والخلوية لتمزق اللويحة [24]

يبدأ تشكُّل اللويحة بتراكم جزيئات دهنية، مثل البروتين الدهني مُنخفض الكثافة (LDL)، في الشريان الإكليلي. تتغيَّر هذه الجزيئات، مما يؤدي إلى التهابٍ وجذبٍ للخلايا الوحيدة التي تتحوَّل إلى بالعات. تُشكِّل هذه البالعات خلايا رغوية عن طريق امتصاص LDL المُعدَّل. تُهيئ هذه العملية بيئةً مُحفَّزةً للالتهاب تُعيق وظائف البالعات الطبيعية. تُطلق الخلايا الرغوية موادَّ تُعزِّز تخنُّر الدَّم وشُهم في تكوين بلورات الكوليسترول، ممَّا يُنشِّط بعض البروتينات الالتهابية. تُشجِّع عواملُ النُّمو خلايا العضلات الملساء على الحركة والتَّغيُّر، ممَّا يؤدي إلى تكسير الكولاجين. تُضعِف هذه التَّغيُّرات الطبقة الواقية للويحة، ممَّا يؤدي إلى تمزُّقها [24].

قد تُحفِّز أحمالُ الجهاز التنفسي، مثل الإنفلونزا، الإصابة بالمتلازمة الإكليلية الحادة، ربَّما من خلال الاستجابات المناعية الذاتية لدى الأفراد المُعرَّضين للخطر. تلعب المناعة التَّكيفية أيضاً دوراً مُهمَّاً في الحفاظ على استقرار اللويحات، حيث يُعاني مرضى ACS من اختلالٍ ملحوظٍ في مجموعات

فرعية من الخلايا التائية $CD4^+$ ، بما في ذلك ارتفاع معدل الخلايا التائية المساعدة 1 التي تُعد مصدراً مهماً للإنترفيرون-غاما، وخلايا $CD28^{null}$ وهي مصدر للإنترفيرون-غاما وعامل نخر الورم، والخلايا التائية المساعدة 17 التي هي مصدر لإنترلوكين-17. في حين تنخفض الخلايا التائية التنظيمية كمّاً ونوعاً، ممّا يُعرض قدرتها الفيزيولوجية على الحفاظ على التوازن المناعي للخطر [24].

بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تُحفّر الشدة العاطفية أو الجسدية الشديدة تمرّق اللويحات عن طريق تنشيط الجهاز العصبي الودي وإطلاق الكاتيكولامينات الكظرية، وما تُسببه من رفع ضغط الدم، وتحفيز حالة الخثار. وتُشير الدّراسات إلى أنّ الشدة النفسية يمكن أن تزيد من نشاط كريات الدم البيضاء في اللويحات، ممّا يُسهم في الإصابة بالمتلازمة الإكليلية الحادة. عموماً، تؤثر كلّ من الآليات البيولوجية والعوامل المرتبطة بالشدة تأثيراً كبيراً على استقرار اللويحات وتطورها [24].

3-2- تآكل اللويحة (plaque erosion):

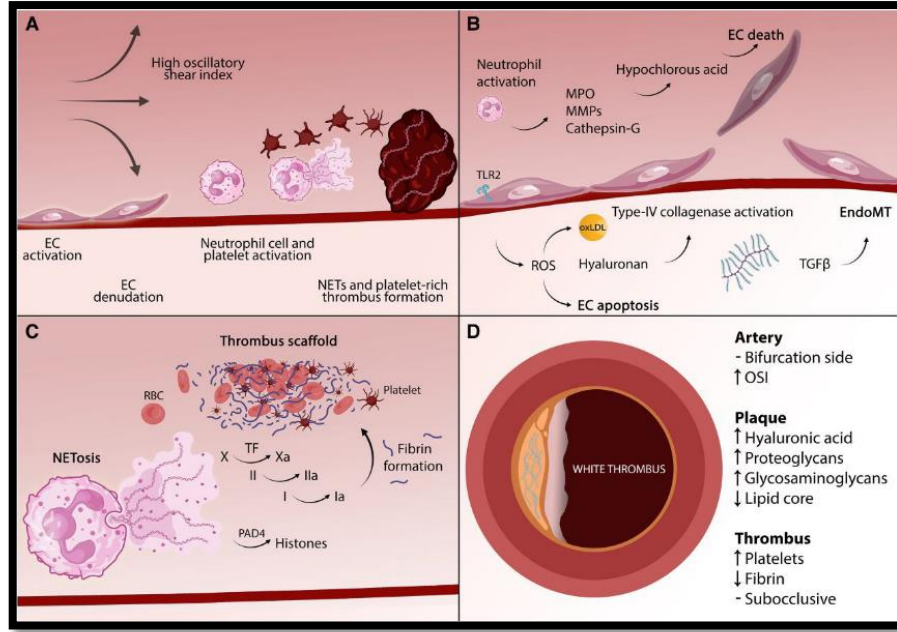
تُشير الدّراسات الحديثة إلى أنّ تآكل اللويحات أصبح أكثر شيوعاً في العقود القليلة الماضية، حيث يُسهم الآن في حدوث ما يصل إلى ثلث حالات المتلازمة الإكليلية الحادة، مع نسبة أعلى في حالات احتشاء العضلة القلبية بدون ارتفاع القطعة ST [24]. أدى ظهور وتوسّع استخدام العلاجات الفعّالة لخفض كوليسترول البروتين الدهني مُخفض الكثافة (LDL) إلى تقليل المحتوى الدهني للويحات، ممّا يُعزّز محتوى الكولاجين في الغطاء الليفي، ويجعل اللويحات أقلّ عرضةً للتمزّق، ولكن يُسهم في الارتفاع النسبي لحالات تآكل اللويحات [33].

غالباً ما يحدث تآكل اللويحات لدى الأشخاص الذين يتمتّعون بمستوى ضبط جيّد لكوليسترول البروتين الدهني مُخفض الكثافة (LDL) وضغط الدم. كما تميل الآفات المتأكلة إلى التّوضّع بالقرب

من مواقع التَّقَرُّع، حيث يسودُ مُؤَشِّرُ قَصِّ تذبذبيٍّ مرتفعٍ. يمكنُ أن تزيدَ هذه الظروفُ من التَّعبيرِ عن مُستقبلاتِ TLR-2، وهو جزيءٌ إشاراتٍ مناعيةٍ فطريةٍ مُتَوَرِّطٌ في تلفِ الخلايا البطانية [24].

يتميزُ تآكلُ اللُّويحاتِ بانسلاخِ الخلايا البطانية، يليه تنشيطُ الصُّفِيحاتِ الدَّمَوِيَّةِ والعدلاتِ، ممَّا يؤدي إلى تكوينِ مصائدِ العدلاتِ خارجِ الخليةِ (NETs) (neutrophil extracellular trap) وخنثرةٍ غنيةٍ بالصُّفِيحاتِ الدَّمَوِيَّةِ في موقعِ التَّآكلِ (الشكل 4) [24]. أثناء تكوينِ مصائدِ العدلاتِ خارجِ الخليةِ (NETs)، تُطْلَقُ الخلاياُ المناعيةُ الحمضُ النَّوَوِيُّ مع أنواعِ الأكسجينِ التَّفاعليَّةِ والبروتيناتِ المُحفِّزةِ للخنثار/الالتهابِ المُخزَّنة داخل الخلايا، بما في ذلك الميلوبيروكسيداز (myeloperoxidase)، وهو إنزيمٌ يرتفعُ مستواه في بلازما مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة الناتجة عن تآكلِ اللُّويحاتِ ويعزَّزُ تلفَ الخلايا البطانية. تُساعدُ العدلاتُ والسيتوكيناتُ على تجنيدِ المزيدِ من الخلايا المناعية إلى الموقع [24]. تُشاركُ مصائدُ العدلاتِ خارجِ الخليةِ (NETs) في تكوينِ الخنثرة على اللُّويحةِ المُتآكلة. يُمكنُ للتَّخفيفِ الدَّوائي لمصائدِ العدلاتِ خارجِ الخليةِ (NETs) أن يقلِّلَ من آثارها الضَّارة على بُنية ووظيفة الخلايا البطانية. في حين أنَّ الستاتينات قد تزيدُ من تكوينِ NETs [34]، يبدو أنَّ الأسبرين يُخفِّفُ من هذه العملية [35].

عندما تتآكلُ اللُّويحاتُ، تلتصقُ الصُّفِيحاتُ الدَّمَوِيَّةُ بالكولاجين المَكشوفِ في الأوعية الدَّمَوِيَّة، ممَّا يؤدي إلى تكوينِ المزيدِ من الخثراتِ، والتي قد تُحفِّزُ الإصابةَ بالمتلازمة الإكليلية الحادة. بالإضافة إلى ذلك، قد تُنشِطُ مُكوِّناتُ مثل حمض الهيلورونيك الخلايا البطانية، ممَّا يزيدُ من احتمالية موتها وانسلاخها. كما يلعبُ التَّحوُّلُ من الخلايا البطانية إلى الخلايا الميزانشيمية دوراً في التَّثامِ اللُّويحاتِ، وهو أمرٌ مهمٌ في المناطقِ التي تُعاني من اضطرابِ تدفُّقِ الدَّمِ، والذي يُلَاحَظُ عادةً في اللُّويحاتِ المُتآكلة [24].

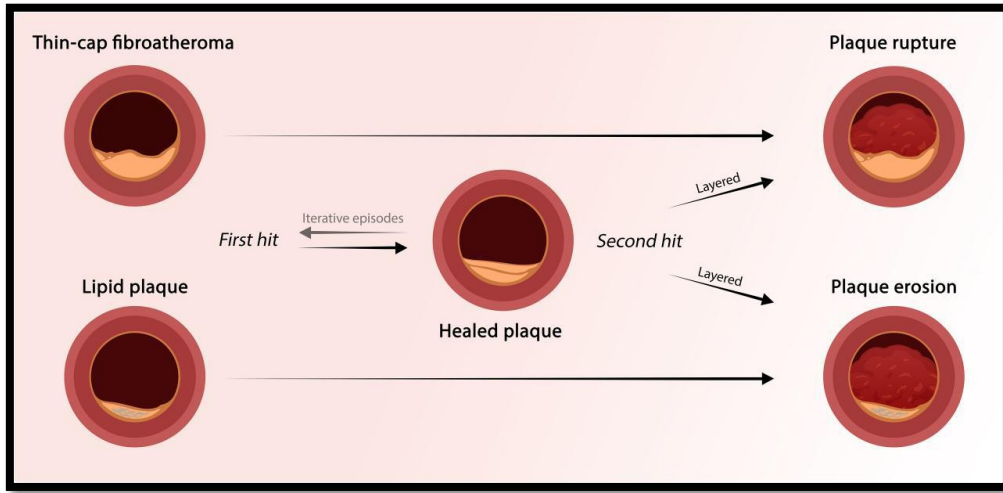


الشكل (4): الآليات المحتملة لتآكل اللويحة [24]

أصبح تآكل اللويحات سبباً أكثر شيوعاً لـ ACS. (A) يبدأ في مناطق ذات تغيرات عالية في إجهاد القص، مما يؤدي إلى تنشيط الخلايا البطانية وإشراك العدلات والصفيحات الدموية، والتي تُشكّل بعد ذلك خثرة. (B) يمكن أن يؤدي تنشيط مستقبلات TLR2 إلى تنشيط الخلايا البطانية وإنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية. يُعزّز ذلك الإنزيمات التي تُحلّل المصفوفة، مما يؤدي إلى موت الخلايا البطانية وزيادة التعبير عن العامل النسيجي. يمكن أن تُسبب إشارات معينة تغيرات تفاعلية في الخلايا البطانية تؤدي إلى انتقالها إلى نوع خلّي مختلف، والانتقال إلى جدار الشريان. (C) عندما تتعرّض الهياكل تحت البطانة لمكونات الدم، يمكن أن تُشكّل مصائد العدلات خارج الخلية (NETs)، والتي تُساعد على تنشيط عملية التخثر. في النهاية، تتكدّس الصفيحات الدموية النشطة معاً، مما يؤدي إلى تكوين خثرة يمكن أن تعيق تدفق الدم. (D) يحدث تآكل اللويحات عادةً في الشرايين ذات ديناميكيات تدفق مضطربة، مثل أماكن التفرّع ذات مؤشر القصّ التذبذبي العالي. تحتوي اللويحات المتأكّلة على كميات وفيرة من حمض الهيالورونيك، والبروتيوغليكان، والجليكوأمينوغليكان، مع وجود نوى دهنية ضئيلة أو معدومة. وتكون الخثرات الناتجة غنيّة بالصفيحات الدموية، وفقيرة بالفibrin، وغالباً ما تُسبب خثاراً تحت انسداديّ [24].

4-2- التَّامُّ اللُّويحَة (plaque healing):

يُعاني مريضٌ واحدٌ من كلِّ ثلاثة إلى أربعة مرضى مُصابين بالمتلازمة الإكليلية الحادة من لُويحاتٍ مُتعدِّدة الطبقات "ملتئمة" في موقع الإصابة، ممَّا يُشيرُ إلى أنَّ العديدَ من الآفاتِ المتخريبة لا تُؤدي إلى متلازمة إكليلية حادة (الشكل 5) [24]. ومع ذلك، تُحفِّزُ مثلُ هذه الأحداثِ المرضية تحت السَّريَّة التَّامُّاً يُمكنُ أن يدفَع تطوُّرها نحو النمط الظاهري اللَّيفي المُتكلِّس، والذي قد يُسبِّبُ تضيقاً مُقيِّدةً لتدفُّقِ الدَّم، ولكنَّ الآفاتِ قد تكونُ أقلَّ ميلاً للتمزُّق [36].



الشكل (5): الآليات المُقترحة في التَّامُّ اللُّويحَة [24]

يُمكنُ أن يشمل التَّامُّ اللُّويحَة ثلاثَ مراحلٍ مُتداخلة: انحلال الخثرة و/أو تنظيفها، والتَّامُّ الجروح، وإعادة تكوين بطانة الأوعية الدَّمويَّة [24]. قد يتضمَّنُ تحلُّل الخثرة الموضعي مُنشِطَ البلازمينوجين النَّسيجي ومُنشِطَ البلازمينوجين يوروكيناز الذي تُنتِجُه الخلايا البطانيَّة والخلايا العضليَّة الملساء إلى جانبِ كايبسين C والإيلاستاز المُشتَقَّين من كرياتِ الدَّم البيضاء. يتضمَّنُ شفاء اللُّويحاتِ المُمرَّقة عاملَ النُّمو المُشتَقَّ من الصُّفيحاتِ (platelet-derived growth factor) (PDGF) وعاملَ النُّمو المُحوِّل-بيتا (transforming growth factor- β) ($TGF-\beta$) اللذين يحفِّزانِ هجرة الخلايا العضليَّة الملساء وإنتاج المَصفوفة خارج الخلوَّة. وبالتالي، تتشكَّلُ طبقةٌ جديدةٌ من المَصفوفة فوق الآفة المتخريبة

[24]. يمكن أن يرتبط الكولاجين من النوع الثالث حديث التَّرسُّب بالكولاجين من النوع الأول، يليه إعادة تكوين البطانة الغشائية لسطح اللويحة المتخربة. يمكن لهذا التكوين الجديد للبطانة أن يُعيد سلامة الشريان. قد تكون هذه الآفات، المدعمة بمصفوفة خارج خلوية جديدة، أقل ميلاً للتمزق، ولكن من خلال التوسع البطاني وإعادة النمذجة التضيقية، قد تتطور إلى تضيقات مُقيدة لتدفق الدَّم [24]. قد تُعزَّر تدابير الوقاية الثانوية، بما في ذلك النظام الغذائي الخافض للدهون، والسنتاتينات، ومثبطات PCSK9، والأنظمة المضادة للصفائح والمضادة للالتهاب، التثام اللويحات [24].

5-2-آليات أخرى للمتلازمة الإكليلية الحادة:

في حين أنَّ تمزق اللويحة أو تأكلها يُحفِّز الغالبية العظمى من حالات المتلازمة الإكليلية الحادة، فإنَّ العقيدات المتكلسة والتسلُّخ العفوي للشريان الإكليلي (SCAD)، والتشنُّج الإكليلي، والانصمام الإكليلي، وسوء وظيفة الأوعية الدموية المجهريَّة، كلها قد تُسبِّب متلازمة إكليلية حادة. في الواقع، قد تزداد أهمية العقيدات المتكلسة مع تقدُّم الأفراد في السن [37]. ومع ذلك، لا تزال الرؤية المتعلقة بالآليات الجزيئية والخلوية الكامنة وراء المتلازمة الإكليلية الحادة، والتي تتجاوز تمزق اللويحة أو تأكلها، محدودة للغاية [24].

5-2-1- العقيدات المتكلسة:

وفقاً للمفهوم الحالي، قد يؤدي بروز العقيدات المتكلسة إلى تخرب الغطاء الليفي، ومن خلال فقدان الخلايا البطانية، يمكن أن يُسبِّب خُثاراً (عادةً ما يكون تحت انسدادِي) ومتلازمة إكليلية حادة لاحقة [38]. لا تزال الآليات الدقيقة لتكوين العقيدات المتكلسة غير معروفة إلى حدٍ كبير، ولكن نظراً إلى أنَّ العقيدات المتكلسة قد تحدث بشكلٍ مُتكرِّر لدى المرضى الذين يعانون من أمراض الكلية المزمنة، فقد يُساهم اضطراب توازن الفوسفات والكالسيوم في الآلية الإمبراضية. فضلاً عن ذلك، تُؤثِّر العقيدات

المُتَكَلِّسَةُ بشكلٍ تفضيليٍّ على الأجزاء الوسطى إلى القريبة من الشَّريانِ الإكليلي الأيمن، وهي منطقة ذات حركة مفصليَّة قصوى خلال كُلِّ دورة قلبيَّة [24].

5-2-2- احتشاء العضلة القلبية مع الشَّرايين الإكليليَّة غير الانسدادية (MINOCA):

يُشيرُ مُصطلحُ MINOCA الشَّامِلُ إلى المتلازمة الإكليليَّة الحادَّة في غيابِ تُضَيُّقاتِ الشَّريانِ الإكليلي ذاتِ الأهميَّة الهيموديناميكيَّة (>50% من أيِّ شريانٍ إكليليٍّ رئيسيٍّ). يحدثُ MINOCA عادةً في غيابِ عواملِ الخطرِ التَّقليديَّة ويؤثِّرُ بشكلٍ تفضيليٍّ على المرضى الأصغر سناً (ثاني أكثرِ الأسبابِ شيوعاً لـ ACS المُبَكِّرة، وهو ما يمثِّلُ 10-20% من الحالاتِ لدى الشَّبابِ) مع هيمنة واضحة للإناث (خمسة أضعافٍ مقارنةً بالذكور) [39]. في حين أنَّ MINOCA يمكنُ أن يحدثَ على أساسِ تحزُّبِ اللُّويحاتِ (تمزُّق، أو تآكل، أو عقيدات متكلِّسة)، ممَّا يؤديُّ إلى الانصمام البعيد، أو التَّنَجُّع، أو الانسدادِ العابر، يبدو أنَّ الغالبية العظمى تنشأ من أسبابٍ غيرِ عصيديَّة، بما في ذلك التَّسلُّخُ العفويُّ للشَّريانِ الإكليلي (SCAD)، وتشنُّجُ الشَّريانِ الإكليلي، والانصمام، وسوءُ وظيفة الأوعية المجهريَّة [24].

يمكنُ لموادٍ مثل الكوكايين والماريجوانا والأمفيتامينات والسوماتريبتان والعوامل المؤثِّرة على التقلُّصِ العضلي، بالإضافة إلى عواملٍ مثل الإجهاد الشَّدِيد وارتفاع ضغط الدَّم والتَّدخين، أن تُحفِّزَ حدوثَ MINOCA. على الرُّغم من أنَّ دورَ الأُهبَةِ للتَّخَثُّرِ الوراثيَّة أو المُكتسبة في حدوثِ MINOCA لا يزالُ موضعَ جدلٍ، إلَّا أنَّ بعضَ الأبحاثِ تُشيرُ إلى أنَّ المرضى قد يكونُ لديهم معدَّلُ أعلى من العاملِ الخامس لاين ومُتغيِّرِ البروثرومبين G20210A. يبلغُ معدَّلُ انتشارِ الأُهبَةِ للتَّخَثُّرِ لدى هؤلاء الأفرادِ حوالي 14% وفقاً لثمانٍ دراساتٍ مُختلفةٍ [40].

تتنوَّعُ أسبابُ احتشاء العضلة القلبية مع الشَّرايين الإكليليَّة غير الانسدادية (MINOCA) والتَّشخيصاتُ التَّفريقيَّة ذاتُ الصلة، مثل التهابِ عضلة القلبِ واعتلالِ عضلة القلبِ تاكوتسوبو، ممَّا

يُبرزُ الحاجة إلى تصوير الأوعية الإكليلية الوظيفي أو تقنيات التصوير المُتقدِّمة مثل الرنين المغناطيسي للقلب (cardiac magnetic resonance) (CMR) [24].

5-2-3- التَّسْلُخُ العَفْوِيُّ للشَّرِيَانِ الإِكْلِيلِي (SCAD):

يميلُ التَّسْلُخُ العَفْوِيُّ للشَّرِيَانِ الإِكْلِيلِي (SCAD)، وهو تمزُّقٌ مُفاجئٌ في جدارِ الشَّرِيَانِ الإِكْلِيلِي، إلى التَّأثيرِ بشكلٍ أساسيٍّ على مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة الشَّباب، وخاصَّةً النِّساء [41]. يحدثُ SCAD في الغالبِ في غيابِ عواملِ الخطرِ التَّقليديَّة، ويؤثِّرُ على 7% إلى 35% من مريضاتِ المتلازمة الإكليلية الحادة بعمر 50 سنة أو أصغر. هو السَّبَبُ الأكثرُ شيوعاً للمتلازمة الإكليلية الحادة في الفترة المُحيطة بالولادة، وغالباً ما يؤثِّرُ على الشَّرِيَانِ الإِكْلِيلِي الأمامي الأيسر النَّازل [42].

ما يزالُ فهمُ الآليَّة غيرِ مُكتملٍ، ولكن يبدأ التَّسْلُخُ العَفْوِيُّ للشَّرِيَانِ الإِكْلِيلِي (SCAD) من خلالِ تمزُّقِ الطبقة البطانِيَّة أو تخربِ الطبقة الوسطى، ممَّا يؤدي إلى تكوينِ ورمٍ دمويٍّ داخلِ الجدارِ، وبالتالي ضَغْطُ اللَّمعة الحَقِيقِيَّة، وإعاقة إمدادِ عضلة القلبِ بالدَّم، وربما التَّسبُّبُ في متلازمة إكليلية حادَّة [24].

مُسبِّباتُ التَّسْلُخِ العَفْوِيِّ للشَّرِيَانِ الإِكْلِيلِي (SCAD) مُتعدِّدة الأوجه، مع اعتلالاتِ الشَّرِيَانِ (الوراثيَّة) (مثل خللِ التَّنَسُّجِ العضلي اللَّيفي)، واضطراباتِ النِّسِجِ الضَّام، والتَّعْغِيرَاتِ الهرمونيَّة (مثل فترة ما حولِ الولادة، والعلاج الهرموني)، والحالاتِ الالتهابيَّة الجهازِيَّة (مثل الذَّنْبَةُ الحُمَامِيَّة الجهازِيَّة، والساركويد، والأمراضِ المعويَّة الالتهابيَّة المُزمنة)، والعواملِ الوراثيَّة التي تُسهمُ بشكلٍ كبيرٍ في الأمراضِ، حيثُ أفادَ أكثرُ من نصفِ مرضى SCAD بضغوطٍ عاطفيَّة شديدة (خاصَّةً عندَ الإناث) أو جسديَّة (خاصَّةً عندَ الذُّكور) التي تحرِّضُ المتلازمة الإكليلية الحادَّة [24].

الفصل الثالث: تشخيص وتقييم المتلازمة الإكليلية الحادة

1-3- القصة المرضية والفحص السريري:

1-3-1- الأعراض السريرية:

يُعدُّ الشعورُ بألمٍ ضاغطٍ في الصَّدرِ خلفَ القصِّ العرضِ التَّموذجيِّ للمتلازمة الإكليلية الحادة. قد ينتشرُ الألمُ إلى أحدِ الذَّراعين أو كليهما أو إلى الفكِّ. قد يكونُ سببهُ بذلُ جهدٍ، ويرافقه غثيانٌ وإقياءٌ وتعرُّقٌ غزيرٌ. يُبلغُ الرِّجالُ والنِّساءُ عن أعراضٍ مُتداخلةٍ بشكلٍ كبيرٍ، ويُعدُّ ألمُ الصَّدرِ العرضَ الأكثرَ شيوعاً لكليهما [28]. ومع ذلك، قد تكونُ النِّساءُ أكثرَ عُرضَةً للإصابة بالغثيان المُرافق، والألم الذي ينتشرُ إلى الكتفين، وضيق النَّفَسِ [28]. قد يكونُ المرضى الذين تبلغُ أعمارهم 65 عاماً وما فوق أو المصابون بالدَّاءِ السُّكري أكثرَ عُرضَةً للإبلاغ عن ضيقٍ في النَّفَسِ بدلاً من ألمِ الصَّدرِ كعرضٍ أوليٍّ، وقد يُبلغون أيضاً عن ألمٍ مُبهمٍ في البطن [43].

1-3-2- التشخيص التفريقي لألم الصَّدر:

يُعدُّ ألمُ الصَّدرِ أكثرَ أعراضِ المتلازمة الإكليلية الحادة شيوعاً، ولكن لا تُشخصُ المتلازمة الإكليلية الحادة إلا لدى 2-4% من المرضى الذين يُعانون من هذا العرض [44]. تشملُ الأسبابُ الشائعةُ الأخرى لألمِ الصَّدرِ خنَّاق الصَّدرِ المُستقر (10%)، وألمُ جدارِ الصَّدرِ أو التهابُ غضروفِ الصِّلَع (20-50%)، والقلَسُ المعديُّ المريئي (10-15%) [44]. تشملُ الأسبابُ الإسعافيةُ أو المُهدِّدة للحياة الأخرى التي يجبُ مراعاتها الصَّمة الرئويَّة، وتسَلُّخُ الأبهر، وتمزُّقُ المري، والرَّيح الصَّدرية الموترَّة [28].

لم تُعدَّ إرشاداتُ الكلية الأمريكية لأُمراض القلب (American College of Cardiology)

(ACC) وجمعية القلب الأمريكية (American Heart Association) (AHA) منذُ عام 2021

توصي بتصنيف ألم الصدر على أنه نمطي أو غير نمطي، لأن هذا التصنيف غير مُفيد لتحديد السَّبب، وقد أُسيء استخدامه لتصنيف ألم الصدر على أنه سليم [43]. وبدلاً من ذلك، توصي الإرشادات الآن بتصنيف ألم الصدر على أنه ألم قلبي (cardiac)، أو ربّما ألم قلبي (possibly cardiac)، أو ألم غير قلبي (noncardiac).

1-3-3- الفحص السريري:

على الرُّغم من أن نتائج الفحص السريري ليست نوعيّة بشكلٍ عامٍ لتشخيص المتلازمة الإكليليّة الحادّة، فإنّ تقييم المريض بشكلٍ دقيقٍ أمرٌ بالغ الأهميّة لتقييم المخاطر الفوريّة، وتشخيص الوهط الوعائيّ الوشيك، وتحديد الاختلالات الميكانيكيّة لاحتشاء العضلة القلبيّة. يعدُّ تسرُّع القلب، وضغطُ النبض الضيق، وانخفاض ضغط الدّم، وعلامات الاحتقان (مثل الوذمة الرئويّة) أو عدم كفاية التروية (مثل الأطراف الباردة) مؤشّراتٍ على مخاطرٍ سريريّةٍ عالية. يقيّم تصنيف Killip مرضى المتلازمة الإكليليّة الحادّة على أساس درجة قصور القلب السريري، بدءاً من عدم وجود دليلٍ على الاحتقان (الفئة الأولى) إلى الصدمة القلبيّة (الفئة الرابعة)، ويتنبأ بشدّة بالوفيات (الجدول 1) [1].

الجدول (1): تصنيف Killip للمُخاطر عند مرضى المتلازمة الإكليليّة الحادّة [1]

فئة Killip	التوصيف
I	تشمل المرضى الذين ليس لديهم علامات سريريّة لقصور القلب
II	تشمل المرضى مع خراخرٍ في الرئتين، وخببٍ صوتٍ ثالثٍ، وضغطٍ وريديٍّ وداجيٍّ مرتفعٍ.
III	تشمل المرضى الذين يعانون من وذمة رئيّة حادّة صريحة.
IV	تشمل المرضى الذين يعانون من صدمة قلبيّة أو هبوطٍ ضغط الدّم (ضغط شرياني انقباضي > 90 مم زئبقي)، ودليلٍ على انخفاض النّاتج القلبي (شحّ بولٍ، أو زرقة، أو اضطرابٍ في الحالة العقليّة)

تترافق الاختلاطات الميكانيكية للاحتشاء القلبي بتدهور هيموديناميكي مفاجئ إلى جانب نفخة شاملة للانقباض صاخبة في المنطقة المجاورة للقص الأيسر في حالة التمزق الحاد في الحاجز البطيني، أو نفخة رخوة في حال القصور الحاد في الصمام التاجي، أو علامات السطام في حالة تمزق الجدار الحر [45].

2-3- تقييم المخاطر:

لا توجد أداة مُعتمدة لاتخاذ القرارات السريرية تتمتع بحساسية كافية لاستبعاد المتلازمة الإكليلية الحادة بأمان في العيادات الخارجية [46]. ومع ذلك، يمكن لأطباء العيادات الخارجية استخدام حرز ماربورغ للقلب (Marburg Heart Score) لتقييم احتمالية أن يكون ألم الصدر المتقطع من منشأ قلبي (الجدول 2) [47]. تساعد هذه الأداة في فرز المرضى الذين يعانون من ألم صدر متقطع ويحتاجون إلى تقييم عاجل في قسم الإسعاف. تستخدم الأداة مزيجاً من العمر والجنس وعوامل الخطر والقصة المرضية لتحديد احتمالية أن يكون مرض الشريان الإكليلي هو السبب في ألم صدر المريض. لا تؤخذ نتائج تخطيط كهربية القلب في الاعتبار. بالمقارنة مع أدوات مساعدة أخرى في اتخاذ القرارات السريرية للمرضى الخارجيين، فقد ثبت أن حرز ماربورغ للقلب يتميز بحساسية ونوعية متزايدتين لتحديد مرض الشريان الإكليلي كسبب لألم الصدر، مقارنة بالتقييم السريري وحده [46].

تقدّر العديد من أدوات اتخاذ القرارات السريرية المخاطر القلبية والوفيات في قسم الإسعاف أو المرضى المقبولين في المستشفى. ومن الأمثلة الشائعة حرز HEART وحرز Thrombolysis in Myocardial Infarction. حرز HEART هو أداة تنبؤ سريري مُصممة لتحديد المرضى الذين يحتاجون إلى مزيد من الفحوصات للمتلازمة الإكليلية الحادة بناءً على خطر حدوث اختلاطات قلبية خطيرة [48]. بالنسبة للمرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بالمتلازمة الإكليلية الحادة غير المرافقة بارتفاع القطعة ST (NSTEMI-ACS)، يُحدّد حرز Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) خطر الأحداث الإقفارية اللاحقة أو الوفاة [48].

الجدول (2): تصنيف المخاطر للألم الصدري^[47]

النقاط	HEART Score (المرضى المستشفَى)	النقاط	Marburg Heart Score (المرضى العيادات)	الفئة
-	ألم الصدر الحاد في قسم الإسعاف	-	ألم الصدر المتقطع لدى مرضى الرعاية الأولية	الاستطابات
2	يُشتبه بشدة في ACS بناءً على التقدير السريري	1	زيادة الألم مع الجهد	القصة
1	يشتبه بدرجة متوسطة في ACS	1	لا يظهر الألم بجسّ جدار الصدر	السريّة
0	يشتبه بدرجة طفيفة أو لا يُشتبه في ACS	1	يفترض المريض أن الألم ناتج عن القلب	
2	انخفاض كبير في القطعة ST	-	-	ECG
1	إعادة استقطاب غير نوعيّة			
0	طبيعي			
2	≤ 65 سنة	1	النساء ≤ 65 سنة؛ الرجال ≤ 55 سنة	العمر
1	45 إلى 64 سنة			
0	> 45 سنة			
2	≤ 3 عوامل خطر	1	مرض وعائلي معروف	عوامل الخطر
1	عامل خطر واحد أو اثنان			
0	لا توجد عوامل خطر معروفة			
2	< 3 أضعاف الحد الطبيعي	-	-	مستويات التروبونين
1	1 إلى 3 أضعاف الحد الطبيعي	-	-	
0	$\geq$ الحد الطبيعي			
تفسير المخاطر				
0 إلى 3	خطر منخفض (خطر 1.7% لحدوث MACEs في غضون 6 أشهر)	0 إلى 1	خطر منخفض	
4 إلى 6	خطر متوسط (خطر 17% لحدوث MACEs في غضون 6 أشهر)	2 إلى 3	خطر متوسط	
7 إلى 10	خطر مرتفع (خطر 50% لحدوث MACEs في غضون 6 أشهر)	4 إلى 5	خطر مرتفع	

3-3- الدِّراساتُ التَّشخيصيَّةُ:

3-3-1- تخطيطُ كهربيةِ القلب:

يجبُ إجراءُ تخطيطِ كهربيةِ القلبِ (ECG) للمرضى الذين يُحتمَلُ أن يُعانوا من ألمٍ صدريٍّ قلبيٍّ [49]. في حال الاشتباه بالمتلازمة الإكليلية الحادة بناءً على التَّشخيص السريري، تُعطى الأولويَّة لنقل المريض فوراً إلى أقرب قسمٍ إسعافٍ بدلاً من إجراء ECG. عند إجراء تخطيط كهربية القلب في العيادات الخارجية، يجبُ مقارنة بنتائج ECG الأساسي للمريض، إن وُجد، لتقييم أيِّ تغيُّراتٍ. بالنسبة للمرضى الذين يراجعون قسم الإسعاف، توصي المبادئ التوجيهية للكلية الأمريكية لأمراض القلب (ACC) وجمعية القلب الأمريكية (AHA) لعام 2025 بإجراء تخطيط كهربية القلب وتفسيره في غضون 10 دقائق من وصول المريض إلى المستشفى بأعراضٍ تشير إلى المتلازمة الإكليلية الحادة، وإجراء تخطيط كهربية القلب التسلسلي من 12 مسرى عندما يكون التخطيط الأولي غير مُشخص، حيثُ قد تظهرُ نتائج تخطيط كهربية القلب لدى 5% من مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة طبيعياً [49].

تشمل أدلة الإقفار في تخطيط كهربية القلب التي تنتبأ بمتلازمة إكليلية حادة انقلابات الموجة T، ووجود موجات Q، وانخفاض القطعة ST، وارتفاع القطعة ST (الجدول 3) [47]. تشمل نتائج ECG التي قد تحجُب التَّغيُّرات الكهربائية التي تشير إلى الإقفار وجود حصار الغصن الأيسر، أو موجة دلتا، أو الإنظام البطيني (ventricular pacing) [47].

3-3-2- التروبونين القلبي:

يُعدُّ التروبونين القلبي (cardiac troponin) (cTn) الواسم الحيوي المُفضَّل لتقييم المرضى بحثاً عن أدية قلبيَّة مُحتملة، مع تفضيل اختبارات التروبونين القلبي عالي الحساسية (hs-cTn). نظراً إلى حساسيته ونوعيته العاليتين لأدوية عضلة القلب، ينبغي استخدام التروبونين القلبي (I أو T) للكشف عن أدية عضلة القلب أو استبعادها [50]. في حالة وجود أدلة بتخطيط كهربية القلب على احتشاء العضلة

القلبيَّة مع ارتفاع القطعة ST (STEMI)، لا ينبغي تأخير علاج إعادة التَّوعية ريثما تظهر نتائج الواسم الحيوي [49]. يُعدُّ تركيز cTn الذي يزيد عن الحدِّ المرجعي الأعلى للنَّسبة المئويَّة 99 (قيمة فريدة لكلِّ اختبار) مؤشراً على أذية عضلة القلب. تُفضَّل اختبارات hs-cTn على اختبارات cTn النَّقليديَّة نظراً لحساسيتها وقيمها التَّنبؤيَّة السَّلبية الأكبر. بالإضافة إلى ذلك، فإنَّ الفترة الزَّمنيَّة من بداية ألم الصَّدر إلى اكتشاف واسم أذية عضلة القلب أقصر مع hs-cTn مقارنةً باختبارات cTn النَّقليديَّة، ممَّا يؤدي إلى "تشخيص" أو "استبعاد" الإقفار بشكلٍ أسرع [49].

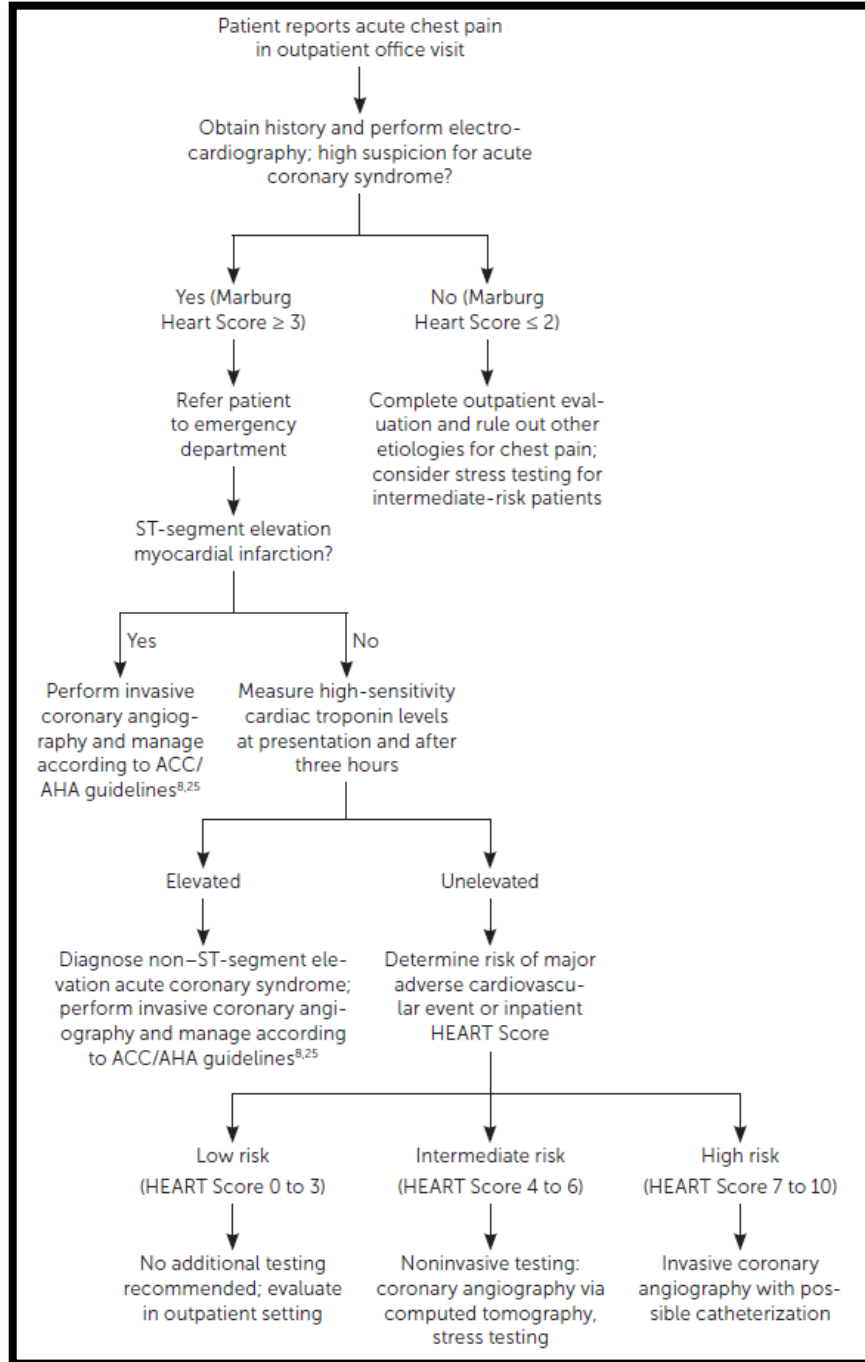
الجدول (3): معايير ECG لتشخيص احتشاء العضلة القلبيَّة مع ارتفاع القطعة ST (STEMI) [1]

النساء	الرجال بعمر > 40 سنة	الرجال بعمر ≤ 40 سنة
الاتجاهات V_3-V_2	≤ 1.5 مم	≤ 2.5 مم
الاتجاهات الأخرى	≤ 1 مم	≤ 1 مم
يُقاس ارتفاع ST عند النِّقطة J ويجب أن يكونَ موجوداً في اتجاهين متجاورين على الأقل. يتمُّ تقييم الاتجاهات اليمنى (V_3R و V_4R) في احتشاء العضلة القلبيَّة السُّفلي، وتقييم الاتجاهات الخلفيَّة (V_7-V_9) عند الاشتباه في احتشاء العضلة القلبيَّة الخلفي (انخفاض ST في V_1-V_3).		

4-3- اختبار الجهد وتصوير الأوعية الإكليليَّة:

بمجرّد تشخيص المتلازمة الإكليليَّة الحادَّة، فإنَّ الخطوة التَّالية هي تصوير الأوعية الإكليليَّة الغازي للمرضى الذين يعانون من احتشاء العضلة القلبيَّة مع ارتفاع القطعة ST، واحتشاء العضلة القلبيَّة بدون ارتفاع القطعة ST، وعند الاشتباه بالمتلازمة الإكليليَّة الحادَّة بدون ارتفاع القطعة ST (NSTE-ACS) مع مؤشَّرات عالية الخطورة (الشكل 6) [47]. يُمكن لتصنيف المخاطر تحديد المزيد من الفحوصات للمرضى الذين يُشتَبه في إصابتهم بـ NSTE-ACS بدون موجوداتٍ تشخيصيَّة لتخطيط كهربية القلب

أو ارتفاع مُستويات التروبونين. تستدعي المخاطرُ العاليةُ إجراءَ تصويرِ الأوعية الإكليلية الغازي. بينما تستدعي المخاطرُ المتوسطةُ إجراءَ اختباراتٍ غيرِ غازيةٍ (مثل تصويرِ الأوعية الإكليلية المقطعي المحوسب أو اختبار الجهد)، ولا تستدعي المخاطرُ المُنخفضةُ أيَّ اختباراتٍ إضافيةٍ [49].



الشكل (6): تقييمُ المتلازمة الإكليلية الحادة [47]

الفصل الرَّابِع: تدبير المتلازمة الإكليلية الحادة

1-4-4 - إعادة التَّوعية:

1-4-4-1 - احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI):

في المُستشفيات التي تدعمُ تقنية التَّدخل الإكليلي عبرَ الجلد (PCI)، يجبُ إجراء PCI الأولى في غضون أقل من 12 ساعة من ظهور الأعراض، ومن المعقول إجراؤها خلال 12-24 ساعة. في المرضى الذين يعانون من إقفار مُستمر أو اضطراب نظم قلبي يهدد الحياة، يكون من المعقول أيضاً أن يتم ذلك بعد أكثر من 24 ساعة من ظهور الأعراض [49]. تستمر البيانات في تعزيز الارتباط بين إعادة التَّوعية الفورية (الوقت من أول تواصل طبي إلى الجهاز أقل من 90 دقيقة) والتَّأثير السَّريَّة الأكثر تفضيلاً على المدى الطويل [51]. في حالة الصدمة القلبية أو عدم الاستقرار الهيموديناميكي، توصي المبادئ التوجيهية للكلية الأمريكية لأمراض القلب/جمعية القلب الأمريكية (AHA/ACC) لعام 2025 بإجراء إعادة التَّوعية الإسعافية عن طريق PCI أو جراحة مجازة الشريان الإكليلي (CABG)، بغض النظر عن الوقت المُنقضي منذُ ظهور الأعراض [49].

بالنسبة للمرضى الذين يراجعون مركزاً غير مجهز بتقنية PCI، يُجرى تحويل المرضى إلى مركز مجهز بـ PCI إذا كان الوقت المُتوقَّع لإجراء التَّدخل سيكون 120 دقيقة أو أقل. بدلاً من ذلك، إذا لم يكن من الممكن إجراء PCI خلال هذا الإطار الزمني، فيجب إعطاء علاج انحلال الفبرين (fibrinolysis) إذا لم يكن له مضاد استقلاب [49]. توصي إرشادات الكلية الأمريكية لأمراض القلب/جمعية القلب الأمريكية (AHA/ACC) لعام 2025 بإجراء تصوير الأوعية الإكليلية الفوري مع التَّدخل الإكليلي عبرَ الجلد الإنقاذي في حالة الاشتباه في فشل إعادة التَّوعية بعد العلاج بانحلال الفبرين [49]. في احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST الذي يُعالج بانحلال الفبرين، يوصى

بإجراء تصوير الأوعية الإكليلية المُبكر بعد 2-24 ساعة عندما تكون هناك نية لإجراء التَّدخل الإكليلي عبر الجلد (PCI) [49].

1-4-2- توقيت الاستراتيجيات التَّداخلية في حالات NSTE-ACS:

لا يزال التَّوقيت الأمثل للتَّدخل الإكليلي في المتلازمة الإكليلية الحادة غير المترافقة بارتفاع القطعة ST (NSTE-ACS) موضع نقاش. التَّقسيم الطَّبقي للمخاطر السَّريَّة هو المُحدِّد الرَّئيسي للتَّوقيت (الشكل 7)، يوضِّح الجدول (4) حرز TIMI لحساب الخطر في المتلازمة الإكليلية الحادة غير المترافقة بارتفاع القطعة ST [1].

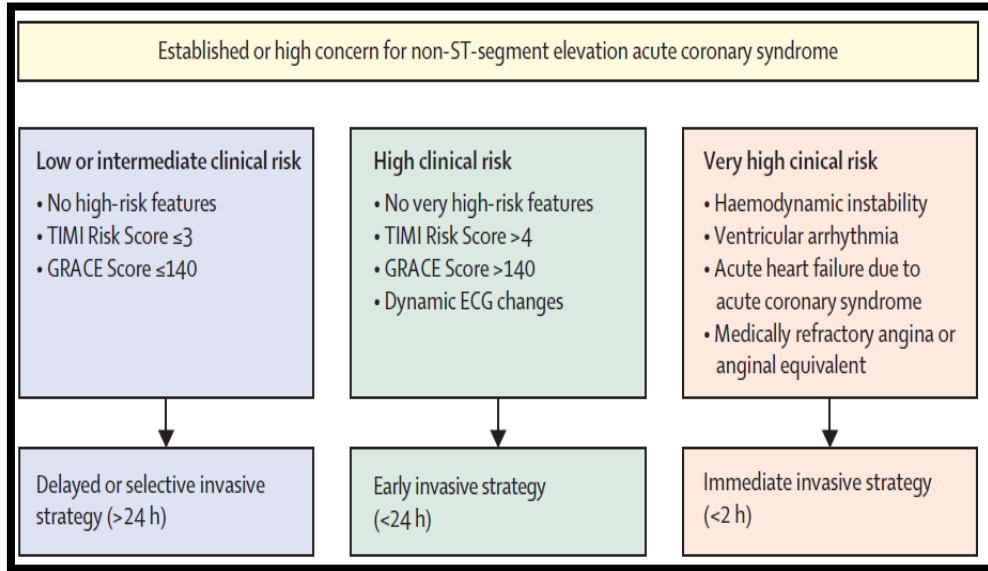
الجدول (4): حرز TIMI لحساب الخطر في NSTE-ACS [48]

عامل الخطر	النقاط
العمر ≤ 65 سنة	1
مرض شريان إكليلي معروف (تضييق سابق في الشريان الإكليلي $< 50\%$)	1
≤ 3 عوامل خطر تقليدية للمرض القلبي الإكليلي (العمر، الذُّكورة، القصة العائلية، التدخين، الداء السُّكري، ارتفاع التوتّر الشرياني، اضطراب شحوم الدَّم، البدانة)	1
خناق شديد ($\leq$ نوبتين خلال 24 ساعة)	1
استخدام الأسبرين في غضون آخر 7 أيام	1
ترحل القطعة ST < 0.5 مم (انخفاض/ارتفاع)	1
إيجابية الواسمات الحيوية القلبية	1

توصي الإرشادات باتِّباع استراتيجية تداخلية فورية بهدف إعادة التَّوعية لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة غير المترافقة بارتفاع القطعة ST مع مخاطر مرتفعة جداً (على سبيل المثال، عدم الاستقرار الهيموديناميكي، أو عدم الرَّاحة المُستمر في الصَّدر، أو اضطرابات النُّظم المُهدِّدة للحياة). كما أنَّ الاستراتيجية التَّداخلية المُبكرة -خلال 24 ساعة- مناسبة أيضاً عند وجود خطر كبير للإصابة بنوبات إقفار (حرز TIMI < 4). أمَّا بالنسبة للمرضى غير المُعرَّضين لخطر كبير (حرز TIMI ≥ 3) والذين

يُنصَحُ بخضوعهم لاستراتيجيةٍ تداخليةٍ، فيُجرى تصويرُ الأوعية الإكليلية قبل النَّخْرِج من المُستشفى

[49]



الشكل (7): التَّقسيمُ الطبَّقيُّ للمخاطر لتوقيتِ تصويرِ الأوعية الغازي في NSTE-ACS [1]

2-4- العلاجُ الطبَّيُّ للمتلازمة الإكليلية الحادَّة:

2-4-1- مضادَّات الصُّفِيحات:

ينبغي لجميع المرضى تلقي علاجٍ مُضادٍّ للصُّفِيحات كجرعةٍ تحميلٍ فمويَّةٍ من الأسبرين، متبوعةً بجرعةٍ يوميةٍ مُخفضةٍ من الأسبرين ومُثبِّطٍ P2Y12 (الجدول 5) [49]. أظهرت النَّجارب العشوائيةُ السابقةُ أنَّ العلاجَ بالأسبرين بالإضافة إلى مُثبِّطٍ P2Y12 لمدةٍ 12 شهراً على الأقل بعد المتلازمة الإكليلية الحادَّة يُقلِّل من الأحداث الإقفاريَّة [52]، مع فائدةٍ إضافيةٍ لوحظت مع الجيل الثالث من مُثبِّطات P2Y12 (تيكاغريلور وبرازوغريل) مقارنةً مع كلوبيدوغريل (مع تجنُّب برازوغريل لدى المرضى الذين لديهم سوابقٍ سكتةٍ دماغيةٍ أو نوبةٍ إقفاريَّةٍ عابرةٍ). يأتي انخفاضُ الأحداث الإقفاريَّة على حسابِ زيادةٍ النَّزف، ولكن مع نتائجٍ إجماليةٍ أفضل. يُجبُ أن يتلقَّى مرضى احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI) والذين يُعالجونَ بالتحلل الفيبرين كلوبيدوغريل بالتزامن [49].

الجدول (5): مُثَبِّطَات P2Y12 [1]

ملاحظات	تخفيض الجرعة	جرعة الصيانة	جرعة التحميل	الطَّرِيق	مثبطات P2Y12
		75 مغ مرّة يومياً	600-300 مغ	فموي	Clopidogrel
الجرعة طويلة الأمد (≤) 12 شهر بعد ACS) هي 60 مغ مرتين يوميّاً		90 مغ مرّتين يوميّاً	180 مغ	فموي	Ticagrelor
يتمّ تجنبه في حال وجود سكتة دماغية أو نشبة دماغية عابرة، ويُستخدَم بحذرٍ بعمر ≤ 75 سنة	5 مغ مرّة يوميّاً للمرضى بعمر > 60 سنة أو ≤ 75 سنة	10 مغ مرّة يوميّاً	60 مغ	فموي	Prasugrel
		4 مكغ/كغ (لمدة ساعتين أو خلال PCI، أيهما الأطول)	دقشة 30 مكغ/كغ	وريدي	Cangrelor

2-4-2- المُمِيعَات:

تتفق توصيات الكلية الأمريكية لأمراض القلب/جمعية القلب الأمريكية (AHA/ACC) لعام 2025 مع أحدث إرشادات المعهد الوطني للتّميز في الرّعاية الصحيّة (National Institute for Health and Care Excellence) (NICE) بشأن المتلازمة الإكليلية الحادة [49] [53]:

- في المرضى المُصابين بمتلازمة إكليلية حادة والذين يخضعون لجراحة مجازة الشريان الإكليلي (CABG) أو تدخّل إكليليّ عبر الجلد (PCI)، ينبغي الاستمرار في إعطاء المميّعات عن طريق الحقن حتّى إعادة التّوعية.

- في المرضى المصابين بمتلازمة إكليلية حادة بدون ارتفاع القطعة ST (NSTEMI-ACS)، ينبغي تلقي الهيبارين غير المُجَزَّأ (unfractionated heparin) (UFH) عن طريق الوريد، مع إينوكسابارين أو فوندابارينوكس كبديل عندما لا يُتَوَقَّع إجراء تدخُّل غازٍ مُبَكِّرٍ.
- في المرضى المصابين باحتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI) والذين يخضعون لتدخل إكليلي عبر الجلد (PCI)، يُعد بيفاليرودين (bivalirudin) بديلاً مناسباً للهيبارين غير المُجَزَّأ.
- بالنسبة للمرضى الذين يخضعون للعلاج بانحلال الفيبرين، ينبغي الاستمرار في إعطاء المميعات عن طريق الحقن طوال فترة الإقامة في المستشفى (≥ 8 أيام) أو حتى إعادة التوعية. يُنصَح بإينوكسابارين عندما لا يُقَصَد إجراء تدخُّل غازٍ، مع فوندابارينوكس كبديل.

2-4-3- خفض الشُحوم:

من أجل خفض مستوى الشُحوم لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة، توصي الكلية الأمريكية لأمراض القلب/جمعية القلب الأمريكية (AHA/ACC) بالعلاج بالستاتينات وغير الستاتينات [49]. وتتوافق هذه التوصيات مع إرشادات الجمعية الأوروبية لأمراض القلب (European Society of Cardiology) (ESC) [54].

- يُنصَح باستخدام العلاج عالي الكثافة بالستاتينات لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة.
- يُوصى بإضافة علاجات غير الستاتينات -مثل إيزيتيميب (ezetimibe)- للمرضى الذين يتناولون بالفعل أقصى جرعة مسموح بها من الستاتين مع مستوى $LDL \leq 70$ مغ/دل. كما يمكن إضافة علاج غير الستاتينات لمن يعانون من مستوى LDL بين 54-70 مغ/دل، وكبديل للمرضى الذين لا يتحملون الستاتينات.

2-4-4- العلاج الدوائي الأخرى:

ما لم يكن هناك مضادات استقلاب، تقترح إرشادات الكلية الأمريكية لأمراض القلب/جمعية القلب الأمريكية (AHA/ACC) لعام 2025 البدء في تناول حاصرات بيتا عن طريق الفم خلال 24 ساعة لتقليل خطر اضطرابات النظم البطينية وعودة الاحتشاء [49]. يتماشى هذا أيضاً مع إرشادات المعهد الوطني للتميز في الرعاية الصحية (NICE) والجمعية الأوروبية لأمراض القلب (ESC) [53] [54]. تقترح الإرشادات البدء مبكراً باستخدام حاصرات بيتا منخفضة الجرعة، مع زيادة تدريجية في الجرعة وفقاً لضغط الدم ومعدل النبض، وإيقاف استخدام حاصرات بيتا لدى المرضى الذين تظهر عليهم علامات الصدمة القلبية، أو المصابين بقصور القلب الجديد أو المتفاقم [49].

كما تُوصي الإرشادات باستخدام مُثَبِّطات الإنزيم المُحوِّل للأَنْجيوتنسين (angiotensin-converting enzyme) (ACE)، أو حاصرات مُستقبلات الأنجيوتنسين (angiotensin receptor blockers) (ARBs) لتقليل الأحداث القلبية الوعائية الضارة الكبرى (MACEs) لدى المرضى المتلازمة الإكليلية الحادة [49] [53] [54].

■ يجب استخدام مُثَبِّطات ACE أو ARBs لدى المرضى المُعرَّضين لمخاطر عالية (نسبة الكسر القذفي البطيني الأيسر $\geq 40\%$ ، أو ارتفاع ضغط الدم، أو الداء السكري، أو STEMI الأمامي). كما أن استخدامها معقول أيضاً لدى المرضى غير المُعرَّضين لخطر كبير.

■ يجب استخدام مُضَادَّات مُستقبلات القشرانيات المعدنية لدى المرضى الذين يعانون من كسر قذفي بطيني أيسر $\geq 40\%$ والمرضى مع أعراض قصور القلب و/أو الداء السكري، ما لم يكن هناك مضاد استقلاب.

الفصل الخامس: الستاتينات

5-1 - مُقَدِّمَة:

تُعَدُّ الستاتينات، وهي مثبِّطات لإنزيم اختزال هيدروكسي ميثيل غلوتاريل-CoA (HMG-CoA)، من أكثر المجموعات الدوائية الموصوفة على نطاق واسع في العالم منذ طرحها في السوق منذ أكثر من ثلاثين عاماً. تُستخدَم الستاتينات في علاج فرط كوليسترول الدم، وتُخفِّض تركيزات الكوليسترول الكلي والبروتين الدهني مُنخفض الكثافة (LDL) والشُّحوم الثلاثية، وترفع مستويات البروتين الدهني مرتفع الكثافة (HDL) [6]. تشمل الستاتينات المعتمدة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (Food and Drug Administration) (FDA): أتورفاستاتين، وروسفاستاتين، وسيمفاستاتين، وبرافاستاتين، وفلوفاستاتين، ولوفاستاتين، وبيتافاستاتين (الجدول 6) [55].

5-2 - الاستطبائات:

لطالما استخدم الأطباء الستاتينات لعلاج فرط كوليسترول الدم (hypercholesterolemia)، وفرط بروتينات الدم الدهنية (hyperlipoproteinemia)، وفرط شحوم الدم الثلاثية، كعلاج مُكمِّل للنظام الغذائي وممارسة الرياضة. تُستخدَم هذه الأدوية بشكل أساسي للوقاية الأولية والثانوية من مرض الشريان الإكليلي. تشمل الاستطبائات المعتمدة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لهذه الفئة من الأدوية ما يلي [55]:

- فرط شحوم الدم (hyperlipidemia) واضطراب شحوم الدم (dyslipidemia) المُختلط.
- اضطراب البروتين الدهني بيتا في الدم الأولي (فرط بروتينات الدم الدهنية من النوع الثالث).
- فرط شحوم الدم الثلاثية.

- التَّصلُّب العصيدي.
 - الوقاية الأولى من المرض القلبي الوعائي العصيدي (ASCVD).
 - الوقاية الثانويَّة لدى المرضى المُصابين بالمرض القلبي الوعائي العصيدي (ASCVD) السَّري.
 - المرضى الأطفال المُصابين بفرط كوليسترول الدَّم العائلي.
 - المرضى البالغين المُصابين بفرط كوليسترول الدَّم العائلي متماثل الزيجوت.
- تشملُ الاستخداماتُ غيرُ المُصرَّح بها مرضُ الكبدِ الدُّهني غيرِ الكحولي ^[56]، والوقاية من أذية الكلية الحادة الناتجة عن المادة الظليلة ^[57].
- أدى العبء العالميُّ للأمراض القلبية الوعائية إلى انتشار استخدام الستاتينات في كلِّ من بيئات الوقاية الأولى والثانوية. ففي المملكة المتَّحدة، على سبيل المثال، تلقَّى حوالي 5.3 مليون شخص دواءً من الستاتينات الموصى به من قِبَل أطبائهم العامين للمساعدة في خفض مستوى الكوليسترول لديهم خلال الفترة ما بين 2023 و2024، وهو أكبر عددٍ مُسجَّل، وأكثر بنحو 900,000 شخصٍ مقارنةً بالفترة ما بين 2022 و2023 ^[58]. وقد شهدت الولاياتُ المتَّحدة زيادةً كبيرةً في استخدام الستاتينات على مدى العقود الماضية، فقد ارتفع معدَّل انتشار استخدام الستاتينات بين البالغين بعمر 40 عاماً فأكثر من 17.9% في الفترة ما بين 1999 و2000 إلى 47.2% في الفترة ما بين 2011 و2012 ^[59]. وفضلاً عن ذلك، تشير الأبحاث المنشورة في مجلة القلب الأوروبية إلى أنَّ العلاج بالستاتينات قد ساهم في انخفاض كبيرٍ في معدَّلات الوفيات القلبية الوعائية في أوروبا ^[58].

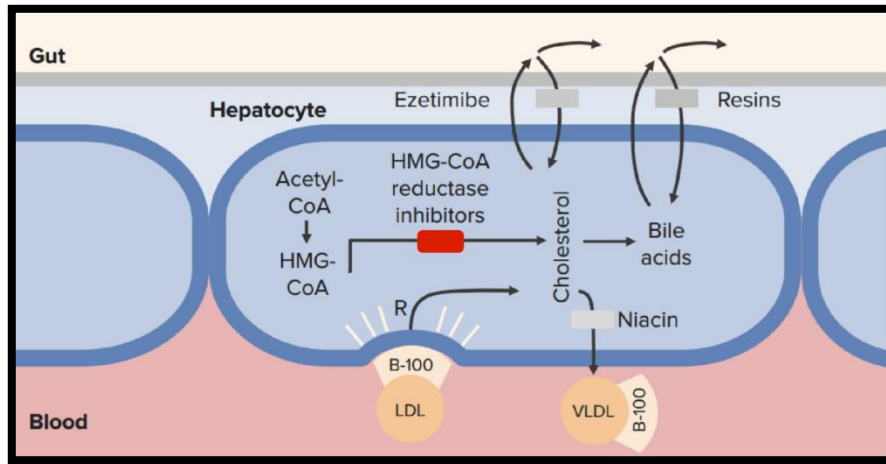
الجدول (6): خصائص الستاتينات المُعتمَدة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية [55]

المتغير	أتورفاستاتين (Atorvastatin)	فلوفاستاتين (Fluvastatin)	لوفاستاتين (Lovastatin)	بيتافاستاتين (Pitavastatin)	برافاستاتين (Pravastatin)	روسوفاستاتين (Rosuvastatin)	سيمفاستاتين (Simvastatin)
تخفيض LDL (الجرعة، مغ)	38 - 54 (80 - 10)	17 - 33 (80 - 20)	29 - 48 (80 - 20)	31 - 41 (4 - 1)	19 - 40 (40 - 10)	52 - 63 (40 - 10)	28 - 41 (40 - 10)
نصف العمر	15 - 30	0.5 - 2.3	2.9	12	1.3 - 2.8	19	2 - 3
التوافر الحيوي (%)	12	19 - 29	5	51	18	20	5
الارتباط بالبروتين (%)	80 - 90	< 99	< 95	99	43 - 55	88	94 - 98
القابلية للذوبان	مُحبّ شحمي	مُحبّ للماء	مُحبّ شحمي	مُحبّ شحمي	مُحبّ للماء	مُحبّ للماء	مُحبّ شحمي
الاستقلاب سينوكروم 450	3A4	2C9	3A4	2C9, 2C8 محدود	-	2C9 محدود	3A4, 3A5
المُستقلبات الفعالة	نعم	لا	نعم	نعم	لا	لا	نعم
التأثير على امتصاص الطعام	لا يوجد	صغير جداً	يزيد الامتصاص	يقلل الامتصاص	يقلل الامتصاص	لا يوجد	لا يوجد
أفضل وقت للإعطاء	أي وقت	السريع: مساءً المديد: أي وقت	السريع: مساءً المديد: أي وقت	أي وقت	أي وقت	أي وقت	مساءً
الطرح الكلوي للجرعة المتصّة (%)	2	> 6	10	15	20	10	13

3-5-آلية العمل:

3-5-1- تثبيط إنزيم اختزال HMG-CoA:

إنَّ تحويلَ هيدروكسي ميثيل غلوتاريل-CoA (HMG-CoA) إلى ميفالونات (mevalonate) (طليعةً للكوليسترول) بواسطة إنزيم اختزال HMG-CoA في الخلايا الكبديَّة هو الخطوة الأولى والمُحدِّدة لمُعَدَّل تصنيع الكوليسترول. الستاتينات هي مُثبِّطات تنافسيَّة لإنزيم اختزال HMG-CoA. ترتبط الستاتينات بالموقع النشط للإنزيم وتسبب تغييراً تكوينياً في بُنيته، وبالتالي تُقلِّل من نشاطه. كذلك، فإنَّ أُلْفَةَ ارتباط الستاتينات بإنزيم اختزال HMG-CoA أعلى بعشرة آلاف مرَّة من الرِّكيزة (HMG-CoA)، ممَّا يمنع عمل الإنزيم ويقلِّل من اصطناع الكوليسترول داخل الخلايا (الشكل 8). للستاتينات تأثير كبير على خفض الكوليسترول، حيثُ إنَّ مُعظم الكوليسترول في الدَّوران الدَّموي يأتي من الاصطناع الدَّاخلي في خلايا الكبد وليس من الغذاء [6].



الشكل (8): آلية عمل الستاتينات (تثبيط HMG-CoA) بالمقارنة مع خافضات الشُحوم الأخرى [6]

يؤدي انخفاض تركيزات الكوليسترول داخل الخلايا الكبديَّة نتيجةً لاستخدام الستاتينات إلى تنشيط البروتينات التي تشقُّ بروتينات ربط العناصر التنظيمية للستيرول المرتبطة بالغشاء (sterol regulatory element-binding proteins (SREBP)، والتي تنتقل بدورها إلى النواة وترتبط بعناصر استجابة

الستيرول. يؤدي هذا الارتباط إلى زيادة نسخ مُستقبلات LDL، والتي تنتقل بدورها إلى غشاء الخلايا الكبدية. ترتبط جزيئات LDL والبروتين الدهني منخفض الكثافة جداً (very low-density lipoprotein) (VLDL) في البلازما بمُستقبلات LDL وتتم عملية البلعمة الخلوية في خلايا الكبد، حيث يُحوّل مُكوّن الكوليسترول إلى أملاح صفراوية، تُفرز بعد ذلك أو يُعاد تدويرها. تزيد هذه العملية من استقلاب LDL وVLDL، ممّا يؤدي إلى انخفاض أكبر في تركيزات الكوليسترول في البلازما [6].

3-5-2 - تثبيط صميم البروتين الدهني B-100:

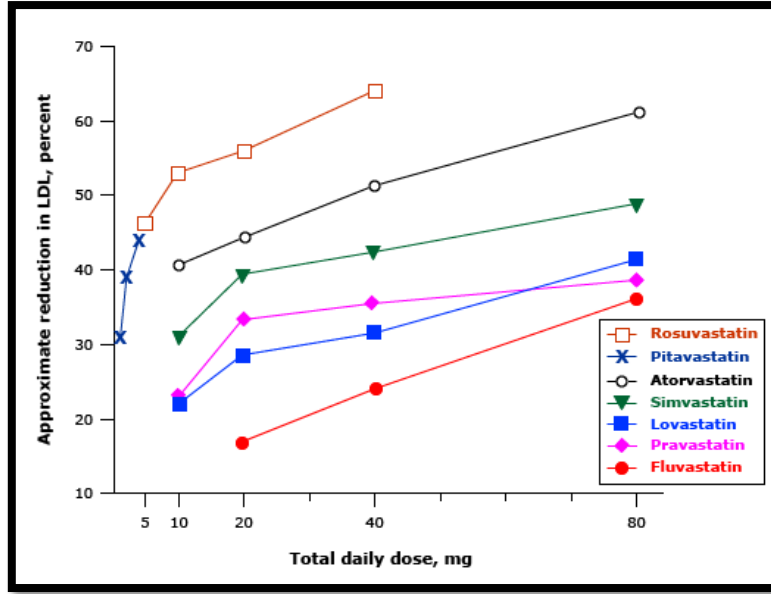
تُثبِّط الستاتينات أيضاً اصطناع البروتين الدهني B-100 في الكبد، ممّا يُقلِّل من اصطناع وإفراز البروتينات الدهنية الغنية بالشحوم الثلاثية، ويزيد من إنتاج مُستقبلات صميم البروتين الدهني B/E. هذا يعني انخفاضاً في البروتينات الدهنية المتاحة لنقل LDL في الجسم، وبالتالي انخفاض مستويات LDL في الجسم. قد يكون هذا هو السبب وراء قدرة الستاتينات على خفض LDL لدى المرضى الذين يعانون من فرط كوليسترول الدم العائلي مُتماثل الزيجوت، حيث تكون مُستقبلات LDL غير فعّالة [60].

تُخفِّض الستاتينات التَّركيزات البلازمية للكوليسترول الكلي، وLDL، وVLDL، والشحوم الثلاثية، وصميم البروتين الدهني B، وتزيد من تركيزات HDL في البلازما.

4-5-5 - تأثيرات الستاتينات:

4-5-1 - التأثير على LDL:

تعد الستاتينات أقوى الأدوية لخفض LDL، مع تخفيضات في حدود 30 إلى 63% (الجدول 6) [55]. يوضّح الشكل (9) الجرعات المتكافئة فيما يتعلق بخفض LDL عند التبديل بين الستاتينات. يُعدّ روسوفاستاتين أقوى إلى حدٍّ ما من أتورفاستاتين، وكلاهما أقوى بشكل ملحوظ من سيمفاستاتين، ولوفاستاتين، وبرافاستاتين، وفلوفاستاتين [61]. عند الجرعات القصوى الموصوفة، يكون خفض LDL أكبر مع روسوفاستاتين وأتورفاستاتين مقارنةً بالستاتينات الأخرى المتوفرة (الشكل 9) [61].



الشكل (9): مقارنة التأثير على LDL بين مختلف الستاتينات [61]

عند الجرعات التي تصل إلى 40 مغ/يوم، يكون فلوفاستاتين هو أقل الستاتينات فعاليةً (الشكل 9). مع ذلك، بجرعات 80 مغ/يوم، فإن فلوفاستاتين فعال في خفض LDL مثل معظم الستاتينات بخلاف روسوفاستاتين وأتورفاستاتين. تقل احتمالية حدوث تفاعلات دوائية أو سمية عضلية مع فلوفاستاتين، وبيتافاستاتين، وبرافاستاتين مقارنة ببعض الستاتينات الأخرى. يعد سيمفاستاتين 80 مغ/يوم جرعة عالية من الستاتينات، وبالنظر إلى المعدلات العالية للاعتلال العضلي وتوافر روسوفاستاتين وأتورفاستاتين، يُقترح عدم معالجة المرضى بجرعات من سيمفاستاتين تفوق 40 مغ/يوم [61]. بالإضافة إلى ذلك، يجب أن يفكر الأطباء بشدة في تحويل حتى المرضى الذين يتحملون في الوقت الحالي سيمفاستاتين 80 مغ/يوم إلى أحد خيارات الستاتينات الأخرى، لأنه يمكن للعلاج الدوائي أو المرض في المستقبل أن يزيد من خطر الإصابة بالاعتلال العضلي عند تناول جرعة عالية من سيمفاستاتين. قد تكون الجرعات العالية من سيمفاستاتين مناسبة لعدد صغير من المرضى الذين تحملوها جيداً لسنوات عديدة أو الذين لا يتحملون خيارات الستاتينات الأخرى عالية الفعالية [61].

يُغيَّر العلاج بالستاتينات مستويات HDL، ويرفعها عادةً، لكن تختلف هذه التأثيرات باختلاف الستاتين والجرعة المُستخدمة ولا ترتبط بالتأثيرات على مستويات LDL. على سبيل المثال، يبدو أن سيمفاستاتين وروسوفاستاتين يرفعان من نسبة HDL مع زيادة الجرعة، في حين أن الزيادة في HDL الملحوظة مع أتورفاستاتين تضعف بزيادة الجرعة [62]. في بعض المرضى، قد ينخفض مستوى HDL عند العلاج بالستاتينات. قد تكون التأثيرات المتغيرة للستاتينات على مستويات HDL ووظيفته بسبب تأثيرها على microRNA33 الكبد [63]. من غير المعروف ما إذا كانت التغيرات في HDL مع العلاج بالستاتينات مهمة سريرياً أم لا [61].

4-5-3- التأثير على الشحوم الثلاثية:

أتورفاستاتين وروسوفاستاتين أكثر فعالية في خفض الشحوم الثلاثية (14 إلى 33%) من بقية الستاتينات لدى مرضى فرط كوليسترول الدم [61]. قد يكون حجم الانخفاض في الشحوم الثلاثية مع الستاتينات أكبر في المرضى الذين يعانون من فرط شحوم الدم الثلاثية. تعتمد تأثيرات أتورفاستاتين وروسوفاستاتين على الشحوم الثلاثية في الدم على الجرعة [61]. على سبيل المثال، في دراسة شملت 56 مريضاً يعانون من فرط شحوم الدم الثلاثية البدني والذين كان متوسط تركيز الشحوم الثلاثية لديهم 600 مغ/دل وتركيز الكوليسترول LDL 120 مغ/دل، أدى إعطاء أتورفاستاتين بجرعات 5، 20، أو 80 مغ/يوم إلى انخفاض في الشحوم الثلاثية بنسبة 32%، 27%، و 46% على التوالي، وفي الكوليسترول LDL بنسبة 17%، 33%، و 41% على التوالي [64].

4-5-4- التأثير على وظيفة بطانة الأوعية الدموية:

يؤدي خفض الكوليسترول باستخدام الستاتينات إلى زيادة وظيفة بطانة الأوعية الدموية من خلال تسهيل إنتاج أكبر لأكسيد النيتريك، والذي ينخفض بارتفاع كوليسترول الدم. يُنظَّم أكسيد النيتريك ووظيفة بطانة الأوعية الدموية المضادة للتصلب العصيدي، ويؤدي انخفاض أكسيد النيتريك إلى بدء ظهور آفات

عصيديَّة. هذا يعني أنَّ فعاليَّة الستاتينات تُضاهي فعاليَّة الأسبرين تقريباً في تقليل وفيات الأمراض القلبيَّة الوعائيَّة، وهذا التأثير مُستقل عن خفض LDL [65].

4-5-5- التَّأثير على العمليَّة الالتهابيَّة:

يُسهِّم ارتباطُ الخلايا الوحيدة والخلايا للمفاويَّة التَّائيَّة في الدَّوران الدَّموي بالبطانة الوعائيَّة في تكوين آفاتٍ عصيديَّة. تمنع الستاتينات عمليَّة إضافة مجموعة برينيل إلى إنزيمات GTP أو بروتينات G الثَّلاثيَّة، التي تُنظِّم ارتباط كريات الدَّم البيضاء بالبطانة. ترتبط بروتينات G هذه بمُستقبلات السيٲوكين التي تُعدِّل وظيفة بطانة الأوعية الدَّمويَّة، مع التَّأثير أيضاً على تكاثُر خلايا العضلات الملساء، وتحلُّ الكولاجين، والخُثار [65].

4-5-6- التَّأثير على استقرار اللُّويحات العصيديَّة:

يمكنُ أن يُوَدِّي تمزُّق اللُّويحات العصيديَّة إلى نزفٍ داخليٍّ وما يليه من آثارٍ جانبيَّة في الشَّرايين الإكليليَّة، مثل احتشاء العضلة القلبيَّة الحادِّ أو الموت المُفاجئ. وقد ثَبَّت أنَّ فلوفاستاتين وسيمفاستاتين يُنَبِّطان النُّشاط الحالَّ للهلام لإنزيمات ميتالوبروتياز على الغطاء اللَّيفي الموضعي للُّويحة، بالإضافة إلى إفرازها من قِبَل البالعات. ومع ذلك، تُسبِّب الستاتينات حالةً من النُّصلب العصيدي المُتسارع من خلال تثبيط تحويل فيتامين K3 إلى فيتامين K2 [66].

4-5-7- التَّأثير على تنشيط الصُّفيحات الدَّمويَّة وعمليَّة التَّخثر:

ترتبط مستويات LDL المرتفعة بزيادة نشاط الصُّفيحات الدَّمويَّة نتيجةً لزيادة اصطناع الثرومبوكسان A2. ويرتبط العلاج بالستاتينات، الذي يُوَدِّي إلى انخفاض مستويات LDL، بانخفاضٍ في تكدُّس الصُّفيحات الدَّمويَّة النَّاتج عن ثنائي فوسفات الأدينوزين، وهو وسيطٌ أساسيٌّ للتَّوازن الداخلي والخُثار. كما وجدت الدِّراسات أنَّ تثبيط مسار ميفالونات يرتبط بتعزيز نظام انحلال الفيبرين البطني، حيثُ تزدادُ فعاليَّة مُنشِط البلازمينوجين النسيجي وتُخفضُ فعاليَّة مُثبِّط مُنشِط البلازمينوجين-1 الذي يلعبُ دوراً مهمّاً في

بدء مسارِ التَّخَثُّرِ الخارجي. وقد تمَّ تحديدُ موقعِ هذا العاملِ النسيجي في البالعاتِ المُحمَّلة بالشحوم من اللُّويحاتِ العصيديَّة. بالإضافة إلى ذلك، تمَّ اختبارُ عددٍ من الستاتينات سابقاً على مسارِ واستقلابِ عاملِ تنشيطِ الصُّفيحاتِ (platelet-activating factor) (PAF). من بين الستاتينات التي تمَّ اختبارها، أظهرَ سيمفاستاتين أبرزَ التأثيراتِ المُثبِّطة في المُختبر وفي الجسم الحي لتنشيط/تكُدُّس الصُّفيحات المُحدَث بعاملِ تنشيطِ الصُّفيحاتِ (PAF) [65].

5-5- إعطاء الستاتينات:

بما أنَّ مُعظمَ عمليَّةِ اصطناعِ الكوليسترولِ تحدُّثُ ليلاً أثناء الصيام، يُوصى بتناولِ الستاتيناتِ ذاتِ نصفِ العمرِ الأقصرِ (مثل سيمفاستاتين، أو برفاستاتين، أو فلوفاستاتين) عن طريقِ الفمِ قبلَ النَّومِ لزيادةِ فعاليتها إلى أقصى حدٍّ [6]. يمكنُ تحديدُ جرعةِ الستاتيناتِ ذاتِ نصفِ العمرِ الأطول، مثل أتورفاستاتين، أو روسوفاستاتين، أو بيتافاستاتين، في الصَّباح أو المساء، ولكن يجبُ تناولُ الدَّواءِ في نفسِ الوقتِ تقريباً كلَّ يومٍ. يجبُ تناولُ لوفاستاتين مع وجباتِ الصَّباح أو المساء لأنَّ امتصاصه يزدادُ مع الطَّعام [6].

تُصنَّفُ الستاتيناتُ بناءً على شدَّتها كما يلي [67]:

- الستاتيناتُ مُنخفضةُ الكثافة: تشملُ 20 إلى 40 مغ فلوفاستاتين، أو 20 مغ لوفاستاتين، أو 1 مغ بيتافاستاتين، أو 10 إلى 20 مغ برفاستاتين، أو 10 مغ سيمفاستاتين. تُخفِّضُ الستاتيناتُ منخفضةُ الكثافة LDL بنسبة أقل من 30%.
- الستاتيناتُ مُتوسطةُ الكثافة: تشملُ 10 إلى 20 مغ أتورفاستاتين، أو 80 مغ فلوفاستاتين، أو 40 مغ لوفاستاتين، أو 2 إلى 4 مغ بيتافاستاتين، أو 40 إلى 80 مغ برفاستاتين، أو 5 إلى 10 مغ روسوفاستاتين، أو 20 إلى 40 مغ سيمفاستاتين. تُخفِّضُ الستاتيناتُ مُتوسطةُ الكثافة LDL بنسبة 30 إلى 50%.

- **الستاتينات عالية الكثافة:** تشمل 40 إلى 80 مغ أتورفاستاتين أو 20 إلى 40 مغ روسوفاستاتين. تُخفِّض الستاتينات عالية الكثافة LDL بنسبة تزيد عن 50%.

يُعدُّ روسوفاستاتين أقوى أنواع الستاتينات، يليه أتورفاستاتين. تُصنَّف الستاتينات أيضاً على أنها مُحبِّة للشحوم أو مُحبِّة للماء (الجدول 6). تشمل الستاتينات المُحبِّة للشحوم سيمفاستاتين، ولوفاستاتين، وأتورفاستاتين. تشمل الستاتينات المُحبِّة للماء برافاستاتين، وفلوفاستاتين، وروسوفاستاتين. لا يُنصَح باستخدام سيمفاستاتين بجرعة 80 مغ كخيارٍ علاجيٍّ لمُعظم المرضى [67].

6-5-فعاليَّة الستاتينات في الوقاية من الأحداثِ القلبيَّةِ الوعائيَّةِ الرَّئيسيَّة:

6-5-1- الفعاليَّة في الوقايةِ الأوَّليَّة:

يُعدُّ استخدام الستاتينات فعَّالاً بشكلٍ ملحوظٍ في خفضِ خطرِ الإصابةِ بالأحداثِ القلبيَّةِ الوعائيَّةِ الرَّئيسيَّةِ لدى الأفرادِ غيرِ المُصابينِ بأمراضٍ قلبيَّةِ وعائيَّة. أثبتت العديدُ من التجاربِ، باستخدام أنواعٍ مختلفةٍ من الستاتينات، الآثارَ المُفيدَةَ للستاتينات في الوقايةِ الأوَّليَّةِ من المرضِ القلبي الوعائي العصيدي (ASCVD):

- أظهرت دراسةُ AFCAPS/TextCAPS أنَّ كلاً من الرِّجالِ والنِّساءِ ذوي مستوياتِ LDL الطَّبيعيَّةِ يُمكنهم الاستفادة من العلاجِ طويلِ الأمدِ بلوفاستاتين. باستخدام جرعاتٍ تتراوح بين 20 و 40 مغ يومياً، على مدى 5.2 سنة، قلَّ العلاجُ من خطرِ الإصابةِ بأولى الأحداثِ القلبية الإكليليَّةِ الحادَّةِ بنسبة 37% [68].

- في تجربةِ ASCOT-LLA، التي شملت 19342 مريضاً يعانونَ من ارتفاعِ ضغطِ الدَّم، ولديهم عواملُ خطرٍ قلبيَّةِ وعائيَّةِ مُتعدِّدة، أُعطيَ 10305 مريضٍ مع كوليسترولٍ كلي طبيعيٍّ إمَّا أتورفاستاتين (10 مغ/يوم) أو الشُّواغ. بعد 3.3 سنواتٍ من المتابعة، انخفضت نقطةُ النِّهايةِ

الأوليَّة المتمثِّلة باحتشاء العضلة القلبيَّة غير المُميت والأمراض القلبيَّة الإكليليَّة المُميتة بنسبة 36% [69].

▪ في دراسة JUPITER، شُمل 17802 مريضاً مع مستوى LDL أقل من 130 مغ/دل، وبروتين ارتكاسي-C عالي الحساسيَّة (hs-CRP) أعلى من 2 مغ/دل، وأعطوا جرعة 20 مغ/يوم من روسوفاستاتين مقارنةً بالسُّواغ. حُلِّصَت الدِّراسةُ إلى أنَّ روسوفاستاتين لم يُخفِّض LDL فحسب، بل خفَّف أيضاً الالتهاب. أُنْهِيَت الدِّراسةُ قبلَ أوانها بعدَ 1.9 سنة نظراً للفائدة الهائلة المُتمثِّلة في انخفاضِ بنسبة 44% في الأحداثِ القلبيَّة الوعائيَّة الضَّارَّة الكبرى (MACEs) في مجموعة العلاج [70].

▪ أكَّدت تجربة HOPE-3 مزايا الستاتينات لدى مجموعةٍ أوسعٍ من المرضى، بمن فيهم أولئك المُعرَّضون لخطرٍ متوسِّطٍ للأمراضِ القلبيَّة الوعائيَّة. وأظهرت الدِّراسةُ أنَّ روسوفاستاتين قلَّل بشكلٍ كبيرٍ من الأحداثِ القلبيَّة الوعائيَّة حتَّى لدى الأفراد الذين لا يعانون من عواملٍ خطرٍ تقليديَّة مثل ارتفاع LDL، ممَّا يؤكِّدُ أهميَّة الستاتينات في الوقاية الأولى [71].

المبادئ التَّوجيهيَّة لاستخدام الستاتينات في الوقاية الأولى [72]:

في المرضى (بعمُر 40-75 سنة) الذين لا يعانون من أمراضٍ قلبيَّة وعائيَّة مُهمَّة سريريَّاً، يُوصى باستخدام الستاتينات، بالإضافة إلى اتِّباع نمط حياةٍ صحيٍّ للقلب، في الحالاتِ التَّالية من أجلِ تقليل خطر الإصابة باحتشاء العضلة القلبيَّة، أو السَّكتة الدماغيَّة، أو الخضوع لإجراءاتٍ إعادة التَّوعية:

مستوى LDL أعلى من 190 مغ/دل: بدء العلاج بالستاتينات عالية الكثافة بهدف خفض تركيز LDL بنسبة تزيد عن 50%. إذا كان مستوى $LDL \leq 100$ مغ/دل، يُضافُ إيزيتيميب مع أو بدون مُثبِّط PCSK9.

مستوى LDL من 70 إلى 189 مغ/دل:

- في حالة الدَّاء السُّكري: بدء العلاج بالسُكَّرينات مُتوسِّطة الكثافة بهدف خفض تركيز LDL بنسبة تتراوح بين 30 و49%. في حال وجود عوامل خطرٍ مُتعدِّدة للإصابة بالمرض القلبي الوعائي العصيدي (ASCVD)، والعمر من 50 إلى 77 عاماً، يجب البدء بعلاجٍ عالي الكثافة بهدف خفض تركيز LDL بنسبة تزيد عن 50%.
- بدون الدَّاء السُّكري، وخطرٍ مرتفعٍ للإصابة بالمرض القلبي الوعائي العصيدي (ASCVD): البدء بعلاجٍ عالي الكثافة بهدف خفض تركيز LDL بنسبة تزيد عن 50%.
- بدون الدَّاء السُّكري، وخطرٍ متوسطٍ للإصابة بالمرض القلبي الوعائي العصيدي (ASCVD): البدء بعلاجٍ مُتوسِّط الكثافة بهدف خفض تركيز LDL بنسبة تتراوح بين 30 و49%.
- بدون الدَّاء السُّكري وخطرٍ حديٍّ للإصابة بالمرض القلبي الوعائي العصيدي (ASCVD): تغيير نمط الحياة.

6-5-2- الفعاليَّة في الوقاية التَّأثيرية:

بالنسبة للمرضى الذين لديهم سوابق أحداثٍ قلبيَّة وعائيَّة، تُعدُّ السُكَّرينات حجر الزَّاوية في الحدِّ من خطر تكرار حدوثها. وقد أظهرت الأبحاث أنَّ العلاج بالسُكَّرينات يُقلِّل بفعاليَّة من خطر الإصابة بالأحداث القلبيَّة الوعائيَّة العصيديَّة الكبرى، بما في ذلك الوفاة القلبيَّة الإكليليَّة، واحتشاء العضلة القلبيَّة، والسَّكتة الدماغيَّة، وإعادة التَّوعية الإكليليَّة، بنسبة 25% تقريباً لكلِّ انخفاضٍ قدره 38.7 مغ/دل في مستوى LDL خلال كلِّ عامٍ من العلاج المُستمر [58].

أفادت تجربة 4S الإسكندنافية أنَّ سيمفاستاتين قد خفَّض بشكلٍ ملحوظ معدَّل الوفاة الإجمالي بنسبة 30%، ومعدَّل الوفاة القلبيَّة الإكليليَّة بنسبة 42%، ومعدَّل الأحداث الإكليليَّة الكبرى بنسبة 34% لدى المرضى المُصابين بأمراض القلب الإكليليَّة [73]. وقد كان لهذه الدِّراسة المُحوريَّة دورٌ حاسمٌ في تحديد دور السُكَّرينات في الوقاية التَّأثيرية. عزَّزت دراسة HPS فعاليَّة السُكَّرينات في الوقاية التَّأثيرية،

حيثُ أظهرت أنّ سيمفاستاتين قلل بشكل ملحوظ من خطر الإصابة بالأحداث الوعائية الكبرى، بما في ذلك النوبات القلبية والسكتات الدماغية وإعادة النوعية، لدى مجموعة واسعة من المرضى المعرضين لخطر كبير [74]. وخُصّصت الدّراسة إلى أنّ فوائد العلاج بالسنتاتينات تمتد لتشمل مرضى الداء السكري، وأمراض الشرايين المحيطية، والذين لديهم سوابق أحداث وعائية دماغية، ممّا يؤكّد على إمكانية تطبيق السنتاتينات على نطاقٍ واسعٍ في الحدّ من المخاطر القلبية الوعائية. أظهرت تجربة PROVE-IT TIMI 22 أنّ العلاج عالي الكثافة بالسنتاتينات مع أتورفاستاتين قلل بشكل ملحوظ من الأحداث القلبية الوعائية الصّارة الكبرى (MACEs)، مقارنةً بالعلاج القياسي مع برفاستاتين لدى المرضى الذين عانوا مؤخراً من متلازمة إكليلية حادة [75].

المبادئ التوجيهية لاستخدام السنتاتينات في الوقاية الثانوية [72]:

- مرض قلبي وعائي عصيدّي (ASCVD) مرتفع الخطر: البدء بتناول السنتاتينات التي يتحمّلها الجسم بأقصى قدرٍ ممكن. إذا كان مستوى $LDL \leq 70$ مغ/دل، يُضاف إيزيتيميب مع أو بدون مُثبّط PCSK9.
- مرض قلبي وعائي عصيدّي (ASCVD) مستقرّ: البدء بتناول السنتاتينات عالية إلى متوسطة الكثافة بهدف خفض مستوى LDL كما في الوقاية الأولية.

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

- الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه
- الفصل الثاني: نتائج البحث
- الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات السابقة
- الفصل الرابع: الخلاصة، المُحدّدات، والتوصيات

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1- هدف البحث:

الهدف الرئيسي: دراسة الارتباط بين العلاج المُسبق بالستاتينات ونمط التّظاهر السريري للمتلازمة الإكليلية الحادة التي تحدث لأول مرة.

الهدف الثانوي: دراسة الارتباط بين العلاج المُسبق بالستاتينات والأحداث القلبية الوعائية السلبية الكبرى (MACEs) (والتي تشمل: الموت قلبي المنشأ، أو احتشاء العضلة القلبية المتكرر، أو خثار الشبكات، أو السكتة الدماغية الإقفارية) أثناء الإقامة في المستشفى للمتلازمة الإكليلية الحادة التي تحدث لأول مرة.

1-2- خلفيّة البحث وأهميته

اضطراب شحوم الدم عامل خطر مُستقل للداء القلبي الإكليلي، ويُعدّ العلاج بالستاتينات راسخاً للوقاية الأولية والثانوية من الأمراض القلبية الوعائية. يُقلّل كل انخفاض بمقدار 38.7 مغ/دل في مستوى البروتين الدهني مُنخفض الكثافة (LDL) مع العلاج بالستاتينات من خطر الأحداث القلبية الوعائية السلبية الكبرى (MACEs) بحوالي الخمس [4] [5].

الستاتينات من أكثر المجموعات الدوائية الموصوفة على نطاق واسع في العالم منذ طرحها في الأسواق منذ أكثر من عشرين عاماً [6]. تقلّل الستاتينات من الأحداث القلبية الوعائية لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع كولسترول الدم [7]. بصرف النظر عن تأثيرات خفض الدهون، يمكن للستاتينات أيضاً أن تمنع التصاق الصفائح الدموية والخثار، وتخفّف من التهاب الأوعية الدموية وتعزّز استقرار اللويحة العصيدية على مستوى الشريان الإكليلي [8].

يُخَفَّفُ العلاجُ المُسبقُ بالسكتات الدماغية قبل الإقفار القلبي من حجم الاحتشاء ويُحافظُ على وظيفة عضلة القلب بعد إعادة التروية المُزمنة في التجارب على الفئران ويمارس تأثيراً وقائياً على خلايا عضلة القلب أثناء أذية إعادة التروية الإقفارية في المرضى الذين يعانون من STEMI [9] [10]. من ناحية أخرى، لوحظ مؤخراً أنَّ نمط تظاهر المتلازمة الإكليلية الحادة يمكن أن يكون مرتبطاً بالعلاج بالسكتات الدماغية، حيثُ يكون المرضى المُعالَجين مُسبقاً بالسكتات الدماغية أقلَّ عرضةً للإصابة باحتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI) مقارنةً بالأنماط الأخرى (NSTEMI و UA) [11]. بمعنى آخر، قد يكون للسكتات الدماغية تأثير وقائي من حدوث STEMI، في حال التظاهر بمتلازمة إكليلية حادة. ومع ذلك، فإنَّ فوائد العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية قبل دخول المستشفى في المتلازمة الإكليلية الحادة التي تحدث للمرة الأولى ليست راسخة.

بحثت بعض الدراسات في ارتباط العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية مع النتائج القلبية الوعائية، لكنَّ نتائج هذه الدراسات لا تزال مثيرة للجدل. وجدَ Ndrepepa وزملاؤه أنَّ العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية قبل التَّدخُّل الإكليلي عبر الجلد (PCI) قد ارتبط بانخفاض كبير في معدَّل الوفيات لمدة عامٍ واحدٍ في المرضى الذين يعانون من خنَّاق الصدر المُستقر [12]. وَجَدَ تحليلٌ تلويٌّ خمسة عشر تجربةً معشاةً محكمةً أنَّ العلاج المُسبق بجرعة عالية من السكتات الدماغية يمكن أن يُقلِّل بشكلٍ كبيرٍ من الأحداث القلبية الوعائية السلبية الكبرى (MACEs) بعد التَّدخُّل الإكليلي عبر الجلد (PCI) [13]. ومع ذلك، وجدت دراسةً أخرى أنَّ العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية لم يقلِّل من خطر الوفاة والأحداث القلبية الوعائية السلبية الكبرى أثناء الإقامة في المستشفى بعد نجاح التَّدخُّل الإكليلي عبر الجلد [14]. ولذلك، فإنَّ دور العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية لا يزال مثيراً للجدل. هناك قلةٌ في الدلائل العلمية في بلدنا حول تأثير العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية على نمط التظاهر السريري للمتلازمة الإكليلية الحادة والنتائج أثناء الاستشفاء.

3-1-1- مناهج البحث وأدواته:

3-1-1- مكان الدّراسة وزمنها:

المكان: مستشفى المواساة والوطني الجامعيين بدمشق.

الزّمن: في الفترة ما بين شهري حزيران 2024 وحزيران 2025.

3-1-2- تصميم البحث:

دراسة رقابية مقطعية-عرضية (observational cross-sectional study).

3-1-3- معايير الاشتمال والاستبعاد:

شملت الدّراسة المرضى من كلا الجنسين المقبولين في المستشفى بتشخيص متلازمة إكليلية حادة (وفقاً

للتصنيف العالمي الرابع لاحتشاء العضلة القلبية) [3] والتي تحدث للمرة الأولى وتشمل خناق الصدر

غير المستقر، وSTEMI، وNSTEMI وحققوا الشروط التالية:

- العمر ≤ 18 سنة
- الموافقة على الدّخول في الدّراسة
- استبعد المرضى عند وجود أحد المعايير التالية:
- سوابق احتشاء عضلة قلبية حادّ أو خناق صدر غير مستقر.
- سوابق تدخّل إكليليّ عبر الجلد أو جراحة طعم مجازة الشريان الإكليلي (CABG).
- سوابق سكتة دماغية أو قصور قلب.
- مُعدّل الترشيح الكبيبي المُقدّر (eGFR) أقلّ من 20 مل/الدقيقة/1.73 م² من مساحة سطح الجسم، أو المرضى المُبرمجين على جلسات التّحال الدّموي.
- المرضى غير الراغبين في المشاركة في الدّراسة (الذين رفضوا الموافقة).

3-1-4- حجم العينة:

حُسِبَ حجمُ العينة باستخدام حاسبة إلكترونية موجودة على الموقع:

www.raosoft.com/samplesize.html. فكان حجمُ الجُمهرة الكلي 225 مريض، وحجمُ العينة

المطلوبة 195 مريضٍ بفاصل ثقة 95% (طُبِّقَتْ علاقة هيربرت أركين للتأكد من حجم العينة).

Confidence level	95
Confidence interval	5
Population	225
Sample size needed	195

3-1-5- طريقة الدراسة:

جُمِعَت البيانات في هذه الدراسة بشكلٍ تَقَدُّمِيٍّ (prospective) وكان جميعُ المرضى (أو ذويهم عند الضرورة) على درايةٍ تامّةٍ بالدراسة وقد أُخِذَتْ موافقتهم الخطيّة المُستَثنِية على المشاركة بعد تلقّي المعلومات الكافية (مُدرّجة ضمن ملاحق البحث).

❖ تشخيص المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS):

شُخِّصَت المتلازمة الإكليلية الحادة وصُنِّفَت اعتماداً على مراجعةٍ شاملةٍ للمظاهر السريريّة، وموجودات تخطيط كهربيّة القلب (ECG)، والواسمات الحيويّة لنخر العضلة القلبية وفقاً للتصنيف العالمي الرابع لاحتشاء العضلة القلبية [3]:

خَنَاقُ الصَّدْرِ غَيْرُ المُسْتَقَرِّ (UA): يُعرَّفُ بوجود واحدٍ على الأقلٍ من المظاهر التالية:

- خَنَاقُ صدرٍ يحدثُ أثناء الرَّاحة (أو مع أقلِّ مجهودٍ) ويستمرُّ عادةً لأكثر من 20 دقيقةً.
- يكونُ شديداً ويوصفُ بأنّه ألمٌ صريحٌ وحديثُ البدء (خلال شهرٍ واحدٍ)
- يحدثُ بنمطٍ تصاعديٍّ (أكثر شدةً، أو لفتراتٍ طويلةً، أو أكثر تواتراً من ذي قبل).

دونَ ارتفاعٍ في التروبونين القلبي ودونَ تغيُّراتٍ إقفاريَّةٍ على تخطيطٍ كهربائيِّ القلبِ أو مع تغيُّراتٍ عابرةٍ. احتشاء العضلة القلبية بدون ارتفاع القطعة ST (NSTEMI): يُعرَّفُ بأنَّه أعراضٌ سريريَّةٌ لإقفارٍ قلبيٍّ مع ارتفاعٍ في التروبونين القلبي (ارتفاعُ قيمةٍ واحدةٍ فقط على الأقلِّ فوق الحدِّ الأعلى للطبيعي) دونَ ارتفاعٍ وصفيٍّ للقطعة ST على تخطيطٍ كهربائيِّ القلبِ.

احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI): يُعرَّفُ بأنَّه أعراضٌ سريريَّةٌ لإقفارٍ قلبيٍّ حادٍّ مع ألمٍ صدريٍّ على الرَّاحةٍ أو نمطٍ تصاعديٍّ من الألم الإقفاري عند الحدِّ الأدنى من الجهد، مع ارتفاعٍ في التروبونين القلبي وارتفاعٍ وصفيٍّ في القطعة ST على تخطيطٍ كهربائيِّ القلبِ (يُقاسُ ارتفاعُ ST عند النِّقطة L ويجبُ أن يكونَ موجوداً في اتجاهين متجاورين على الأقلِّ $2 \leq$ مم على الاتجاهات V2-V3 للرجال و $1.5 \leq$ مم للنساء، و $1 \leq$ مم على الاتجاهات الأخرى للجنسين).

❖ العلاج المُسبق بالسكتاتِ:

صُنِّفَ المرضى بناءً على السَّوابق الدَّوائيَّة للعلاج بالسكتاتِ قبلَ القبولِ إلى مجموعتين:

- مجموعة العلاج المُسبق بالسكتاتِ: الذين تلقَّوا السكتاتِ (من أيِّ نوعٍ) قبلَ الدخولِ إلى المستشفى لثلاثة أشهرٍ على الأقل.
- مجموعة عدم العلاج المُسبق بالسكتاتِ.

❖ جمعُ البيانات:

خضعَ جميعُ المرضى لتقييمٍ سريريٍّ ومخبريٍّ، ووُثِّقَت البياناتُ التَّاليةُ من خلالِ التَّواصلِ المباشرِ مع المريضِ أو ذويه والعودةِ إلى الأضابير:

- العمر
- الجنس
- التدخين

- الأمراضُ المرافقةُ
- القصّةُ العائليّةُ للدّاءِ القلبي الإكليلي الباكر
- مراجعةُ العلاجاتِ السّابقةِ والأدويةِ المُستخدمةِ قبلَ القبولِ في المستشفى
- العلاماتُ الحيويّةُ عندَ القبول
- نمطُ المتلازمةِ الإكليليّةِ الحادّةِ (STEMI، NSTEMI، UA)
- تصنيف Killip
- العلاجاتُ التي تلقّاها المرضى في المستشفى

التّقويمُ المخبري: سَتُوثِقُ التّحاليلُ المخبريّةُ التّاليةُ عندَ القبولِ في المستشفى:

- سكر الدّم الصيامي
- التروبونين
- البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL)
- البروتين الدهني مرتفع الكثافة (HDL)
- الشحوم الثلاثية
- الكوليسترول الكلي
- الكرياتينين

❖ النتائجُ (Outcomes):

شملتِ النّتائجُ ما يلي:

- نمطُ التّظاهرِ للمتلازمةِ الإكليليّةِ الحادّةِ.
- الوفاةُ النّاجمةُ عن جميعِ الأسبابِ في المستشفى.

- الأحداث القلبية الوعائية الصَّارَة الكبرى (MACEs): تُعرَّف بأنها حدوث واحدٍ أو أكثر ممَّا يلي: الموتُ قلبي المنشأ، أو احتشاء العضلة القلبية المتكرِّر، أو خثارُ الشبكات، أو السَّكتة الدماغية الإقفارية^[17].

3-1-6- الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلف إضافية.

3-1-7- المحددات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث، وتتبنّى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامّة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وينبغي أن تكون هاتان القيمتان ركيزتي الاعتبار الأخلاقية خلال عملية البحث. وفي بحثنا هذا، سيتمّ الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصادقية، والثقة، والالتزام بسريّة المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج دون إلحاق الأذى بهم.

3-1-8- تحليل البيانات:

جُمِعَت البيانات على استبانة خاصة لكلِّ مشارك، وأُدخِلت على برنامج Microsoft Excel 365، ومن ثمّ صُدِّرت لإجراء التحليل الإحصائي إلى برنامج IBM SPSS النسخة 26. اعتُبرت القيمة التنبؤية التي تقل عن 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) مهمة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical): للمتغيرات الفئوية، قمنا بالاعتماد على التكرار، والنسب المئوية، والأشكال البيانية. للمتغيرات المتواصلة، استُخدمت مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، والمجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical): بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين

الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

❖ اختبار ت - ستودنت (t -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات المرضية بين

المجموعات (مقارنة بين متوسطين حسابيين).

❖ اختبار كاي مربع (X^2 -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات الفئوية بين المجموعات.

❖ تحليل الانحدار اللوجستي متعدّد المتغيرات للعوامل المؤثرة في تظاهر المتلازمة الإكليلية الحادة

على شكل STEMI وفي حدوث الأحداث القلبية الوعائية الضارة الكبرى (MACEs).

3-1-9 - الاستبيان والموافقة المستنيرة:

أدرجا في الملاحق في نهاية البحث.

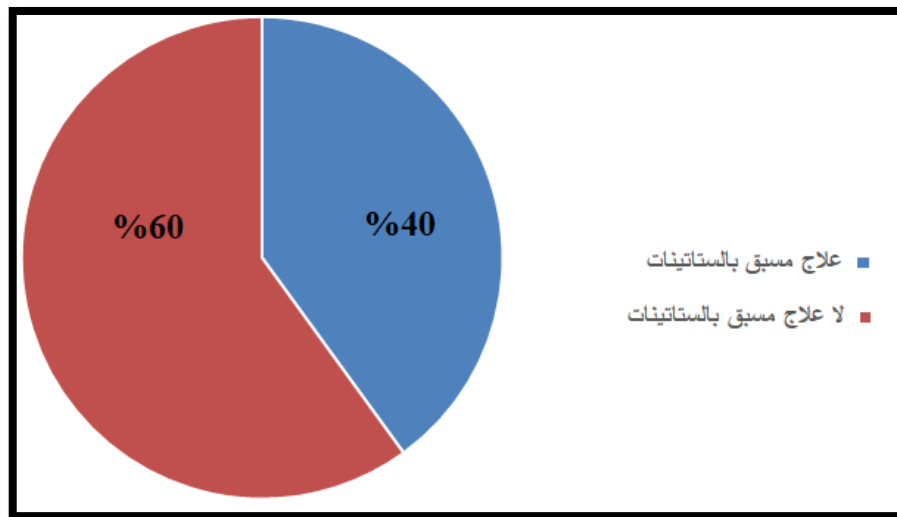
الفصل الثاني: نتائج البحث (Results)

1-2- توزع المرضى وفقاً للعلاج المُسبق بالسكتات الدماغية:

بلغ عدد المرضى المُعالَجين مُسبقاً بالسكتات الدماغية 78 مريضاً (40%)، في حين لم يتلقَ 117 مريضاً (60%) أيّ علاجٍ مُسبقٍ بالسكتات الدماغية، كما هو موضَّح في الجدول (7) والشَّكل (10).

الجدول (7): توزع مرضى البحث وفقاً للعلاج المُسبق بالسكتات الدماغية

العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية	العدد	النسبة المئوية
نعم	78	40%
لا	117	60%
المجموع	195 مريض	100%



الشكل (10): توزع مرضى البحث وفقاً للعلاج المُسبق بالسكتات الدماغية

2-2- الخصائص القاعدية لمرضى البحث:

2-2-1- العمر:

بلغ متوسطُ عمرِ المرضى في مجموعة العلاج المُسبق بالسنتاتينات 11 ± 65.4 سنة، والمرضى في مجموعة عدم العلاج المُسبق بالسنتاتينات 12 ± 63.2 سنة. يوضّح الجدول (8) مقارنةً لمتوسطِ العمر بين مجموعتي البحث.

الجدول (8): مقارنةً متوسطِ العمر بين مجموعتي البحث

المتغير	علاجٌ مُسبقٌ بالسنتاتينات (78 مريض)	لا علاجٌ مُسبقٌ بالسنتاتينات (117 مريض)	t-test	P-value
العمر (سنة)	11 ± 65.4	12 ± 63.2	1.296	0.196

لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌ إحصائياً في متوسطِ العمر بين مجموعتي البحث ($P=0.196$). بلغ عددُ المرضى بعمر 65 سنة وما فوق في مجموعة السنتاتينات 42 مريضاً وفي مجموعة عدم العلاج بالسنتاتينات 51 مريضاً. يقارنُ الجدول (9) توزّع الفئات العمرية بين مجموعتي البحث.

الجدول (9): مقارنةً توزّع الفئات العمرية بين مجموعتي البحث

الفئة العمرية	علاجٌ مُسبقٌ بالسنتاتينات (78 مريض)	لا علاجٌ مُسبقٌ بالسنتاتينات (117 مريض)	X ² -test	P-value
> 65 سنة	36 (%46.2)	66 (%56.4)	1.973	0.161
≤ 65 سنة	42 (%53.8)	51 (%43.6)		

لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌ إحصائياً في توزّع المرضى على الفئات العمرية بين مجموعتي البحث $(P=0.161)$.

2-2-2- الجنس:

شكّل الذكور نسبة 65.4% من المرضى في مجموعة العلاج المُسبق بالسنتاتينات، ونسبة 64.1% من المرضى في مجموعة عدم العلاج المُسبق بالسنتاتينات. يوضّح الجدول (10) مقارنةً لتوزّع الذكور والإناث بين مجموعتي البحث.

الجدول (10): مقارنةً توزّع الذكور والإناث بين مجموعتي البحث

الجنس	علاجٌ مُسبقٌ بالسنتاتينات (78 مريض)	لا علاجٌ مُسبقٌ بالسنتاتينات (117 مريض)	X ² -test	P-value
ذكور	51 (65.4%)	75 (64.1%)	0.034	0.853
إناث	27 (34.6%)	42 (35.9%)		

لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌ إحصائياً في توزّع الذكور والإناث بين مجموعتي البحث $(P=0.853)$.

2-2-3- العلامات الحيوية عند القبول:

يوضّح الجدول (11) مقارنةً لمتوسّط قياسات العلامات الحيوية عند القبول بين المرضى في مجموعة العلاج المُسبق بالسنتاتينات والمرضى في مجموعة عدم العلاج المُسبق بالسنتاتينات.

الجدول (11): مقارنةً متوسِّطِ العلاماتِ الحيويَّةِ بين مجموعتي البحث

العلاماتُ الحيويَّةُ عندَ القبول	علاجٌ مُسبقٌ بالاستاتينات (78 مريض)	لا علاجٌ مُسبقٌ بالاستاتينات (117 مريض)	t-test	P-value
النَّبض (نبضة/د)	15.4 ± 82.6	16.1 ± 85.2	1.124	0.262
الضغط الشرياني الانقباضي (مم زئبق)	18.7 ± 132.4	21.3 ± 128.9	1.179	0.239
الضغط الشرياني الانبساطي (مم زئبق)	11.2 ± 78.5	12.4 ± 76.8	0.974	0.331

لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌّ إحصائيًّا في متوسِّطِ نبض القلبِ أو الصَّغَطِ الشَّرياني الانقباضي أو الانبساطي عندَ القبولِ بينَ مجموعتي البحثِ ($P>0.05$).

2-2-4- السَّوابقُ المرضيَّةُ:

شكَّلَ المدخُنونَ الحاليُّونَ نسبةً 35.9% من المرضى في مجموعةِ العلاجِ المُسبقِ بالاستاتيناتِ، ونسبةً 45.3% من المرضى في مجموعةِ عدمِ العلاجِ المُسبقِ بالاستاتيناتِ. كانَ اضطرابُ شحومِ الدَّمِ هو أكثرُ الأمراضِ المرافقةِ شيوعاً في مجموعةِ العلاجِ المُسبقِ بالاستاتيناتِ، في حين كانَ ارتفاعُ التَّوتُّرِ الشَّرياني هو أكثرُ الأمراضِ المرافقةِ شيوعاً في مجموعةِ عدمِ العلاجِ المُسبقِ بالاستاتيناتِ. يوضِّحُ الجدولُ (12) مقارنةً للسَّوابقِ المرضيَّةِ بينَ المرضى المُعالَجينَ مُسبقاً بالاستاتيناتِ والمرضى غيرِ المُعالَجينَ مسبقاً بالاستاتيناتِ.

الجدول (12): مقارنة السَّوابق المرضيَّة بين مجموعتي البحث

القصة المرضيَّة	علاج مُسبق بالستاتينات (78 مريض)	لا علاج مُسبق بالستاتينات (117 مريض)	X ² -test	P-value
قصة عائليَّة لـ CAD باكر	13 (16.7%)	15 (12.8%)	0.563	0.453
تدخين حالي	28 (35.9%)	53 (45.3%)	1.703	0.191
ارتفاع التَّوتر الشَّرْيانِي	59 (75.6%)	71 (60.1%)	4.712	0.029
الدَّاء السُّكري	34 (43.6%)	38 (33.3%)	2.481	0.115
اضطراب شحوم الدَّم	62 (79.5%)	45 (38.5%)	31.8	0.001 >
الرَّجفان الأذيني	7 (9%)	9 (7.7%)	0.102	0.749

كان لدى المرضى المُعالَجين مُسبقاً بالاستاتينات انتشار أعلى لارتفاع التَّوتر الشَّرْيانِي واضطراب شحوم الدَّم بفرقٍ مهمٍّ إحصائيّاً مقارنةً بالمرضى غير المُعالَجين مُسبقاً بالاستاتينات ($P=0.029$) ($P<0.001$)، على التَّرتيب.

2-2-5- التحاليل المخبريَّة:

يوضِّح الجدول (13) مقارنةً لمتوسِّط التحاليل المخبريَّة عند القبول بين المُعالَجين مُسبقاً بالاستاتينات والمرضى غير المُعالَجين مُسبقاً بالاستاتينات.

الجدول (13): مقارنةً متوسطِ التَّحليلِ المخبريَّةِ بين مجموعتي البحث

التَّحليل	علاجٌ مُسبقٌ بالسنتاتينات (78 مريض)	لا علاجٌ مُسبقٌ بالسنتاتينات (117 مريض)	t-test	P-value
الشحوم الثلاثيَّة (مغ/دل)	68.3 ± 142.6	72.5 ± 158.4	1.525	0.128
الكوليسترول الكلي (مغ/دل)	38.7 ± 168.4	42.6 ± 192.5	4.01	0.001 >
LDL (مغ/دل)	31.5 ± 98.2	36.8 ± 124.7	5.121	0.001 >
HDL (مغ/دل)	10.3 ± 42.5	9.7 ± 39.8	1.857	0.064
سكر صيامي (مغ/دل)	45.2 ± 128.7	38.4 ± 121.5	1.194	0.233
كرياتينين (مغ/دل)	0.31 ± 1.12	0.29 ± 1.08	0.917	0.359

أظهر المرضى المعالجون مُسبقاً بالسنتاتينات انخفاضاً مهماً إحصائياً في متوسطِ الكوليسترول الكلي ($p < 0.001$) ومتوسطِ LDL ($p < 0.001$) مقارنةً بالمرضى غيرِ المعالجين مُسبقاً بالسنتاتينات.

2-2-6 - السَّوابقُ الدَّوائِيَّةُ:

كانت نسبةُ المرضى الموضوعين على علاجٍ بحاصراتٍ بيتَّا في مجموعةِ العلاجِ المُسبقِ بالسنتاتينات أكبرَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائياً مقارنةً بالمرضى غيرِ المعالجين ($P < 0.01$) في حين لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌّ إحصائياً في تلقي مثبَّطات الإنزيمِ القلبِ للأنجيوتنسين (ACE) أو حاصراتِ مستقبلاتِ الأنجيوتنسين (ARBs) بين المجموعتين، كما هو موضَّح في الجدول (14).

الجدول (14): مقارنة السَّوابق الدَّوائِيَّة بين مجموعتي البحث

السَّوابق الدَّوائِيَّة	علاج مُسبق بالسنتاتينات (78 مريض)	لا علاج مُسبق بالسنتاتينات (117 مريض)	X ² -test	P-value
مثبطات ACE	8 (10.3%)	9 (7.7%)	0.387	0.533
ARBs	6 (7.7%)	6 (5.1%)	0.533	0.465
حاصرات بيتا	20 (25.6%)	6 (5.1%)	17.1	0.001 >

2-2-7- تصنيف Killip:

يعرضُ الجدولُ (15) مقارنةً لتصنيف Killip (للحالة السَّريريَّة عندَ القبول) بينَ المرضى المُعالَجين مُسبقاً بالسنتاتينات والمرضى غير المُعالَجين.

الجدول (15): مقارنة تصنيف Killip بين مجموعتي البحث

تصنيف Killip	علاج مُسبق بالسنتاتينات (78 مريض)	لا علاج مُسبق بالسنتاتينات (117 مريض)	X ² -test	P-value
I	56 (71.8%)	82 (70.1%)	0.066	0.797
II	15 (19.2%)	22 (18.8%)	0.006	0.938
III-IV	7 (9%)	13 (11.1%)	0.232	0.63

لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌّ إحصائيًّا في تصنيف Killip بينَ مجموعتي البحث ($P > 0.05$).

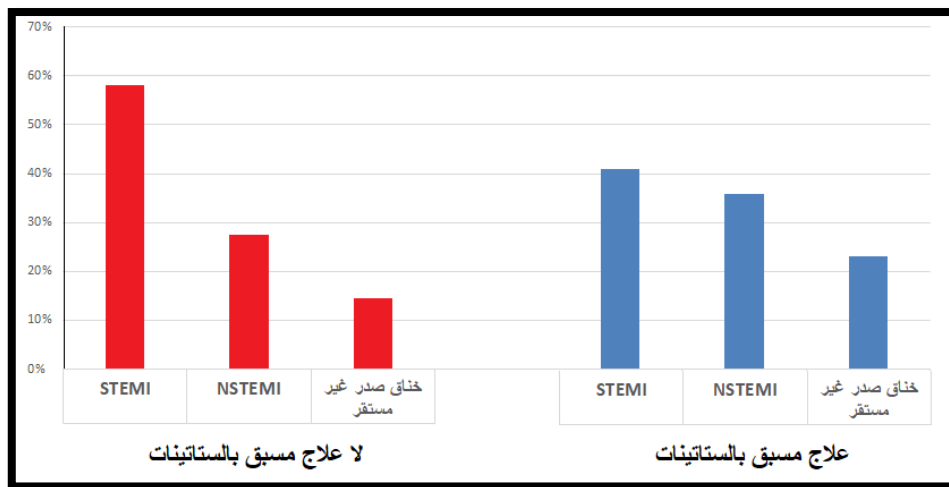
3-2- التظاهرات السريرية للمتلازمة الإكليلية الحادة:

كان احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI) هو التظاهر السريري الأكثر شيوعاً للمتلازمة الإكليلية الحادة لدى كلٍ من المعالجين مُسبقاً بالسكتات الدماغية وغير المعالجين. يوضح الجدول (16) والشكل (11) مقارنةً للتظاهرات السريرية للمتلازمة الإكليلية الحادة بين مجموعتي البحث.

الجدول (16): مقارنة التظاهرات السريرية للمتلازمة الإكليلية الحادة بين مجموعتي البحث

التظاهرات السريرية لـ ACS	علاج مُسبق بالسكتات الدماغية (78 مريض)	لا علاج مُسبق بالسكتات الدماغية (117 مريض)	X ² -test	P-value
STEMI	32 (41%)	68 (58.1%)	5.474	0.019
NSTEMI	28 (35.9%)	32 (27.4%)	1.605	0.205
خناق صدر غير مستقر	18 (23.1%)	17 (14.5%)	2.321	0.127

ارتبط العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية بأنماطٍ مختلفةٍ من تظاهر المتلازمة الإكليلية الحادة، مع انخفاضٍ مهمٍ إحصائياً في معدل حدوث STEMI (41% مقابل 58.1%، P=0.019).



الشكل (11): التظاهرات السريرية للمتلازمة الإكليلية الحادة لدى مجموعتي البحث

4-2- العلاجات التي تلقاها المرضى في المستشفى:

يعرضُ الجدول (17) مقارنةً للعلاجات التي تلقاها المرضى في المستشفى بين مجموعتي البحث.

الجدول (17): مقارنة العلاجات في المستشفى بين مجموعتي البحث

العلاج في المستشفى	علاج مُسبقٍ بالسنتاتينات (78 مريض)	لا علاج مُسبقٍ بالسنتاتينات (117 مريض)	X ² -test	P-value
PCI في المستشفى	32 (41%)	51 (43.6%)	0.126	0.722
حل الخثرة	30 (38.5%)	42 (36%)	0.132	0.716
مضادَّات الصفيحات المزدوجة	73 (93.6%)	110 (94%)	0.015	0.902
مثبطات ARBs/ACE	38 (48.7%)	59 (50.4%)	0.055	0.814
الستاتين في المستشفى	74 (94.9%)	112 (95.7%)	0.078	0.78
حاصرات بيتا	45 (57.7%)	66 (56.4%)	0.031	0.86

لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌ إحصائيًا في العلاجات التي تلقاها المرضى في المستشفى بين مجموعتي البحث

.(P>0.05)

5-2- النتائج السّريريّة للمتلازمة الإكليليّة الحادّة:

5-2-1- الوفاة لجميع الأسباب:

حدثت الوفاة النّاجمة عن جميع الأسباب لدى 3.8% من المرضى في مجموعة العلاج المُسبق بالسنتاتينات، ولدى 6% من المرضى في مجموعة عدم العلاج المُسبق بالسنتاتينات. يقارن الجدول (18) معدّل الوفاة النّاجمة عن جميع الأسباب بين مجموعتي البحث.

الجدول (18): مقارنة حدوث الوفاة النّاجمة عن جميع الأسباب بين مجموعتي البحث

الوفاة النّاجمة عن جميع الأسباب	علاج مُسبق بالسنتاتينات (78 مريض)	لا علاج مُسبق بالسنتاتينات (117 مريض)	X ² -test	P-value
نعم	3 (3.8%)	7 (6%)	0.439	0.507
لا	75 (96.2%)	110 (94%)		

لم يكن هنالك فرق مهمّ إحصائياً في معدّل حدوث الوفاة النّاجمة عن جميع الأسباب بين مجموعتي البحث (P=0.507).

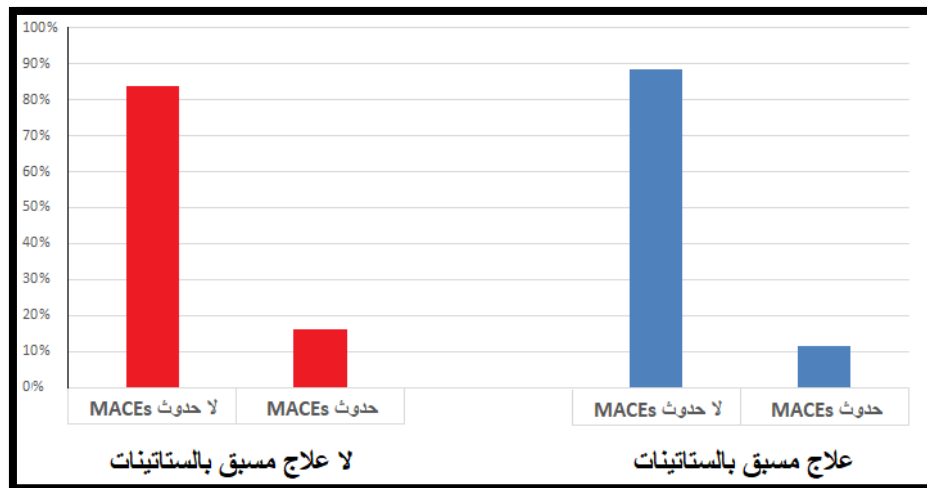
5-2-2- الأحداث القلبية الوعائيّة الصّارّة الكبرى (MACEs):

حدثت MACEs داخل المستشفى لدى 11.5% من المرضى في مجموعة العلاج المُسبق بالسنتاتينات، ولدى 16.2% من المرضى في مجموعة عدم العلاج المُسبق بالسنتاتينات. يقارن الجدول (19) معدّل حدوث MACEs بين مجموعتي البحث.

الجدول (19): مقارنة الأحداث القلبية الوعائية الضّارة الكبرى بين مجموعتي البحث

النتائج داخل المستشفى	علاج مُسبق بالسنتاتينات (78 مريض)	لا علاج مُسبق بالسنتاتينات (117 مريض)	X ² -test	P-value
حدوث MACEs	9 (11.5%)	19 (16.2%)	0.841	0.359
الموت القلبي	2 (2.6%)	5 (4.3%)	0.395	0.529
تكرّر احتشاء القلب	4 (5.1%)	8 (6.8%)	0.237	0.626
خثار الشّبكة	1 (1.3%)	2 (1.7%)	0.056	0.812
السكتة الدماغية	2 (2.6%)	3 (2.6%)	0	1

لم يكن هنالك فرق مهمّ إحصائياً في معدّل حدوث الأحداث القلبية الوعائية الضّارة الكبرى (MACEs) بين مجموعتي البحث ($P=0.359$) (الشكل 12)، كذلك لم يكن هنالك فرق مهمّ إحصائياً في أيّ من مكوّنات MACEs بين المجموعتين.



الشكل (12): معدّل الأحداث القلبية الوعائية الضّارة الكبرى (MACEs) في مجموعتي البحث

5-2-3- مدَّة المكوث في المستشفى:

بلغ متوسط مدَّة المكوث في المستشفى في مجموعة العلاج المُسبق بالسنتاتينات 2.1 ± 5.2 يوم، والمرضى في مجموعة عدم العلاج المُسبق بالسنتاتينات 2.4 ± 5.6 يوم. يوضِّح الجدول (20) مقارنةً لمتوسط مدَّة المكوث في المستشفى بين مجموعتي البحث.

الجدول (20): مقارنةً متوسط مدَّة المكوث في المستشفى بين مجموعتي البحث

المتغير	علاجٌ مُسبقٌ بالسنتاتينات (78 مريض)	لا علاجٌ مُسبقٌ بالسنتاتينات (117 مريض)	t-test	P-value
مدَّة المكوث في المستشفى (يوم)	2.1 ± 5.2	2.4 ± 5.6	1.197	0.232

لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌ إحصائياً في متوسط مدَّة المكوث في المستشفى بين مجموعتي البحث
($P=0.232$).

6-2-العوامل المؤثرة في تظاهر ACS على شكل STEMI:

يوضح الجدول (21) التحليل متعدد المتغيرات للعوامل المؤثرة في تظاهر المتلازمة الإكليلية الحادة على شكل احتشاء عضلة قلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI).

الجدول (21): التحليل متعدد المتغيرات للعوامل المؤثرة في التظاهر على شكل STEMI

المتغير	التصنيف	العدد	عدد مرضى STEMI	نسبة الأرجحية المعدلة (فاصل ثقة 95%)	P-value
العلاج المسبق بالسكتات الدماغية	نعم لا	78 117	32 (41%) 68 (58%)	0.52 (0.93-0.29) فئة مرجعية	0.028
العمر ≤ 65 سنة	نعم لا	93 102	45 (48.4%) 55 (53.9%)	1.12 (1.96-0.64) فئة مرجعية	0.689
الجنس الذكري	نعم لا	126 69	67 (53.2%) 33 (47.8%)	1.45 (2.56-0.82) فئة مرجعية	0.201
التدخين الحالي	نعم لا	81 114	48 (59.3%) 52 (45.6%)	1.78 (3.11-1.02) فئة مرجعية	0.043
اضطراب شحوم الدم	نعم لا	107 88	50 (46.7%) 50 (56.8%)	0.67 (1.18-0.38) فئة مرجعية	0.164

ترافق العلاج المسبق بالسكتات الدماغية مع انخفاض احتمالية الإصابة بـ STEMI بنسبة 48% مقارنة بغير المعالجين مسبقاً (نسبة الأرجحية المعدلة 0.52، فاصل ثقة 95%: 0.93-0.29، $P=0.028$).

ترافق التدخين الحالي مع زيادة احتمالية الإصابة بـ STEMI بنسبة 78% مقارنة بغير المدخنين (نسبة الأرجحية المعدلة 1.78، فاصل ثقة 95%: 3.11-1.02، $P=0.043$).

7-2-العوامل المؤثرة في حدوث MACEs:

يوضِّح الجدول (22) التَّحليل مُتعدِّد المتغيِّرات للعوامل المؤثرة في حدوث الأحداث القلبية الوعائية الصَّارة الكبرى (MACEs).

الجدول (22): التَّحليل مُتعدِّد المتغيِّرات للعوامل المؤثرة في حدوث MACEs

المتغير	التصنيف	العدد	عدد مرضى MACEs	نسبة الأرجحية المعدلة (فاصل ثقة 95%)	P-value
العلاج المُسبق بالسنتاتينات	نعم	78	9 (11.5%)	0.89 (2.1-0.38)	0.792
	لا	117	19 (16.2%)	فئة مرجعية	
تصنيف Killip III-IV	نعم	20	8 (40%)	3.45 (7.62-1.56)	0.002
	لا	175	20 (11.4%)	فئة مرجعية	
التَّظاهر بـ STEMI	نعم	100	19 (19%)	2.12 (4.16-1.08)	0.029
	لا	95	9 (9.5%)	فئة مرجعية	
العمر ≤ 65 سنة	نعم	93	16 (17.2%)	1.87 (3.8-0.92)	0.084
	لا	102	12 (11.7%)	فئة مرجعية	
PCI	نعم	83	7 (8.4%)	0.5 (0.91-0.34)	0.006
	لا	112	21 (18.7%)	فئة مرجعية	

ترافق تصنيف Killip III-IV عند القبول مع زيادة احتمالية حدوث MACEs داخل المستشفى بأكثر من 3 أضعاف (نسبة الأرجحية المعدلة 3.45، فاصل ثقة 95%: 7.62-1.56، $P=0.002$). وترافق التَّظاهر بـ STEMI مع زيادة احتمالية حدوث MACEs داخل المستشفى بأكثر من الضعف مقارنةً بـ NSTEMI-ACS (نسبة الأرجحية المعدلة 2.12، فاصل ثقة 95%: 4.16-1.08، $P=0.029$). في حين ترافق التَّداخل الإكليلي عبر الجلد (PCI) في المستشفى مع انخفاض احتمالية حدوث MACEs بنسبة 50% (نسبة الأرجحية المعدلة 0.5، فاصل ثقة 95%: 0.91-0.34، $P=0.006$).

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية

وضّحت الدّراسة الحاليّة العلاقة بين العلاج بالسنتاتينات قبل دخول المستشفى وكلّ من نمط التّظاهر والأحداث القلبية الوعائية الصّارّة الكبرى (MACEs) داخل المستشفى لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادّة (ACS) لأوّل مرّة. كان لدى 40% من المرضى استخدام للسنتاتينات قبل دخول المستشفى، وكانت مستويات كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) لدى هؤلاء المرضى أخفض بفرقٍ مهمٍّ إحصائياً مقارنةً بالمجموعة غير المعالجة مُسبقاً (98.2 مغ/دل مقابل 124.7 مغ/دل، $P < 0.001$). ترافق العلاج بالسنتاتينات قبل دخول المستشفى بأنماطٍ مُختلفةٍ من تظاهر المتلازمة الإكليلية الحادّة، مع انخفاضٍ مهمٍّ إحصائياً في معدّل حدوث STEMI (41% مقابل 58.1%، $P = 0.019$). ارتبط العلاج المُسبق بالسنتاتينات بانخفاض احتمالية الإصابة بـ STEMI بنسبة 48% (نسبة الأرجحية المُعدّلة 0.52، فاصل الثقة 95%: 0.29–0.93، $p = 0.028$).

تتوافق نتائج دراستنا مع دراسة Ndrepepa وزملائه التي شملت 12989 مريضاً مُصاباً بالداء القلبي الإكليلي ممّن خضعوا لتصوير الأوعية الإكليلية و PCI^[12]. كان 62.7% من المرضى عند التّظاهر مُعالجين مُسبقاً بالسنتاتينات. على الرّغم من ارتفاع عبء التّصلّب العصيدي الإكليلي (وفقاً لحرز Gensini)، ترافق العلاج بالسنتاتينات قبل دخول المستشفى مع انخفاض التّظاهر بمتلازمة إكليلية حادّة (نسبة الأرجحية 0.35، $P < 0.001$) وانخفاض التّظاهر بـ STEMI (نسبة الأرجحية 0.18، $P < 0.001$)^[12]. كذلك تتوافق دراستنا مع دراسة Toso وزملائها التي شملت 1192 مريضاً مُسنّاً مُصاباً بالمتلازمة الإكليلية الحادّة مع أو بدون وجود مرض قلبيّ وعائيّ عصيديّ (ASCVD)^[19]. في تلك الدّراسة، كان 44.5% من المرضى عند التّظاهر مُعالجين مُسبقاً بالسنتاتينات، وكان هؤلاء المرضى أكثر ميلاً للإصابة بالمتلازمة الإكليلية الحادّة بدون ارتفاع القطعة ST (NSTE-ACS) عند القبول

بدلاً من STEMI، في حين لوحظ العكس لدى المرضى الذين لم يتلقوا السكتات الدماغية. بعد التعديل وفقاً لعددٍ من المتغيرات القاعدية، ارتبط العلاج بالسكتات الدماغية قبل دخول المستشفى بانخفاض احتمالية الإصابة بـ STEMI بنسبة 51% (نسبة الأرجحية المعدلة 0.49، فاصل الثقة 95%: 0.36-0.67، $p < 0.001$) [19]. في دراسة Trivi وزملائه التي شملت 1322 مريضاً مصاباً بالمتلازمة الإكليلية الحادة، كان الهدف هو تحديد أي ارتباط بين الاستخدام المُسبق للسكتات الدماغية وأنماط التظاهر لدى مرضى ACS [20]. كان 46% من المرضى مُعالجاً مسبقاً بالسكتات الدماغية. تراقف العلاج بالسكتات الدماغية قبل دخول المستشفى بأنماط مختلفة من تظاهر المتلازمة الإكليلية الحادة، مع انخفاضٍ مهمٍ إحصائياً في معدل حدوث STEMI (13% مقابل 23%، $P < 0.001$). ارتبط العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية بانخفاض احتمالية الإصابة بـ STEMI بنسبة 30% (نسبة الأرجحية المعدلة 0.7، فاصل الثقة 95%: 0.5-0.98، $p = 0.038$). في دراسة تحليلية أجرتها Zhang وزملائها، تمَّ اشتغال 41183 مريضاً مصاباً بالمتلازمة الإكليلية الحادة للمرة الأولى وخضعوا لتصوير الأوعية الإكليلية [17]. صُنِفَ المرضى بناءً على العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية وكان 12.7% منهم مُعالجاً مسبقاً بالسكتات الدماغية. في التحليل أحادي المتغير، تراقف العلاج بالسكتات الدماغية قبل دخول المستشفى بانخفاضٍ مهمٍ إحصائياً في معدل حدوث STEMI (55.7% مقابل 68.8%، $P < 0.001$). ومع ذلك، لم يجرَ التحليل متعلِّد المتغيرات لدراسة الارتباط بين العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية ونمط تظاهر ACS في تلك الدراسة [17].

السكتات الدماغية فعالة للغاية في علاج فرط شحوم الدم ومرض الشريان الإكليلي. يُحسن خفض الكوليسترول باستخدام السكتات الدماغية عمل بطانة الأوعية الدموية بزيادة إنتاج أكسيد النيتريك، ممَّا يساعد في منع التصلب العصيدي [65]. إلى جانب تأثيراتها الخافضة للشحوم، يمكن للسكتات الدماغية أيضاً أن تمنع ارتباط الخلايا الوحيدة والخلايا اللمفاوية التائية في الدوران الدموي بالبطانة الوعائية، ممَّا يقلل أيضاً من تكاثر خلايا العضلات الملساء وتخرُّر الدم. يمكن للسكتات الدماغية أيضاً تثبيط التصاق الصفائح الدموية والخثار، وتخفيفُ الالتهاب الوعائي، وتعزيزُ استقرار اللويحات [65]. قد تتفق هذه الآليات جميعها في

تقليل شدة الصورة السريرية والحد من تلف العضلة القلبية لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة. تُظهر البيانات الأحدث باستخدام التصوير المقطعي البصري التوافقي (OCT) انخفاضاً ملحوظاً في انتشار تمزق اللويحات والأورام العصيدية اللينة ذات الأغشية الرقيقة لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة الذين يتناولون الستاتينات قبل دخولهم إلى المستشفى [76] [77].

الآليات الرئيسية للمتلازمة الإكليلية الحادة، وخاصة الأحداث الإكليلية المميتة، هي تمزق الغطاء الليفي الواقي للويحة. كما يُعزى جزء من هذه الحالات إلى التآكل السطحي، والنزف داخل اللويحة، وتآكل الغُفَيَاتِ المُتَكَسِّسَةِ [24]. وبالتالي، ليس فقط شدة الشريان الإكليلي هي المهمة، بل أيضاً استقرار اللويحات ومستوى خطرها. وقد ثبت أن العلاج بالستاتينات يُخَفِّفُ من تطور اللويحات ويُعزِّزُ استقرارها، بل ويُحَقِّقُ تراجعها، وقد يُثَبِّتُ اللويحات عن طريق تحويل مكوناتها: أوضحت دراسة ESTABLISH لأول مرة أن الستاتينات (أتورفاستاتين 20 مغ يومياً) قللت بشكل ملحوظ من حجم اللويحات [78]. أظهرت دراسة TRUTH أيضاً أن العلاج بالستاتينات قلل من حجم النسيج الليفي-الدهني وزاد من حجم الكالسيوم في الوقت نفسه لدى مرضى خناق الصدر [79]. وتوصلت دراسة أخرى إلى نتيجة مُماثلة لدراسة TRUTH [80]. ومع ذلك، وجدت دراسة PARADIGM أن الستاتينات لم تؤثر على تطور نسبة شدة تضيق الشرايين الإكليلية، ولكنها حَفَزَتْ تحولاً ظاهرياً في اللويحات [81]. وأفاد Taguchi وزملاؤه أن العلاج المبكر بالستاتينات قلل من المكون البني النخري لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة، حتى في حالة تطور اللويحات [82].

في دراستنا، حدثت الوفاة الإجمالية (النَّاجمة عن جميع الأسباب) في المستشفى لدى 3.8% من المرضى المُعالَجين بالستاتينات قبل الدُّخُولِ، ولدى 6% من المرضى غير المُعالَجين. ومع ذلك، لم يكن الفرق مهماً إحصائياً ($P=0.507$). لم يُظهر التحليل الإحصائي متعدّد المتغيرات أي ارتباط بين العلاج بالستاتينات قبل دخول المستشفى والأحداث القلبية الوعائية الضارة الكبرى (MACES) داخل المستشفى.

تتوافق نتائج دراستنا بذلك مع نتائج دراسة Zhang وزملائها التي أظهرت في التحليل متعدد المتغيرات عدم وجود ارتباط بين العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية والأحداث القلبية الوعائية الصَّارَة الكبرى (MACEs) أو الوفيات في المستشفى الناجمة عن جميع الأسباب^[17]. شملت دراسة Mytas وزملائه 1032 مريضاً ليس لديهم سوابق داء قلبي إكليلي وتظاهروا بـ STEMI وعولجوا بحالات الخثرة (انحلال الفيبرين)^[18]. كان 12% من المرضى معالجين بالسكتات الدماغية قبل دخول المستشفى. وجدت الدراسة ارتباطاً بين العلاج المُسبق بالسكتات الدماغية وكل من الانحلال الناجح للخثرة، وانخفاض الالتهاب الجهازى، ودرجة أقل من تلف عضلة القلب. لم يكن هناك فرق مهم في الوفيات داخل المستشفى^[18]. في دراسة Toso وزملائها، كان هناك انخفاض في الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب داخل المستشفى فقط لدى مرضى ACS الذين يعانون مسبقاً من مرض قلبي وعائي عصيدي (ASCVD) والمعالجين مسبقاً بالسكتات الدماغية بشكل مستقل عن المتغيرات الأساسية الأخرى. لم تكن هناك اختلافات في الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب للمرضى الذين لا يعانون من ASCVD سواء كانوا يتناولون الستاتينات أم لا^[19].

أشارت تجربة ARMYDA-ACS إلى أن العلاج المُسبق قصير المدى (80 مغ قبل 12 ساعة من التداخل الإكليلي عبر الجلد) باستخدام أتورفاستاتين قد يُحسِّن النتائج لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) الخاضعين لاستراتيجية التدخل المبكر^[83]. أظهر تحليلان تلويان آخريان نتائج مماثلة^{[84] [85]}. قد تكون هناك عدَّة عواملٍ مسؤولة عن هذه التناقضات في النتائج:

أولاً، في الدراسة الحالية، لم نتطرق بدقة إلى نوع الستاتين وجرعته ومُدته، مما قد يُعزى إلى التأثير غير المفيد للعلاج المُسبق بالسكتات الدماغية على مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة. ثانياً، استكشفنا فقط النتائج داخل المستشفى. قد يُفسَّر قصر الفترة الزمنية بين بداية المرض وظهور النتيجة جزئياً للنتائج السلبية. أخيراً، شملت الدراسة الحالية مرضى مصابين بالمتلازمة الإكليلية الحادة لأول مرة، وهو ما يختلف عن الدراسات السابقة. من الضروري إجراء دراسات مستقبلية مع متابعة طويلة الأمد للتحقق من صحة النتائج بشكل أكبر.

الجدول (23): مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية

المكان	الدّراسة الحاليّة	Ndrepepa وزملائه [12]	Zhang وزملائها [17]	Toso وزملائها [19]
سوريا	ألمانيا	الصين	إيطاليا	
2025	2013	2022	2022	2022
195 مريض ACS	12989 مريض داء قلبي إكليلي	41183 مريض ACS	1192 مريض ACS	
تأثير العلاج المسبق بالسنتاتينات على تظاهر ACS	خفّض احتماليّة التّظاهر بـ STEMI بنسبة %48 (نسبة الأرجحية 0.52)	خفّض احتماليّة التّظاهر بـ STEMI بنسبة %82 (نسبة الأرجحية 0.18)	انخفاض مهمّ إحصائياً في معدّل حدوث STEMI (%55.7 مقابل %68.8)	خفّض احتماليّة التّظاهر بـ STEMI بنسبة %51 (نسبة الأرجحية 0.49)
تأثير العلاج المسبق بالسنتاتينات على الوفاة الإجماليّة في المستشفى	لا فرق مهم إحصائياً (%3.8 ستاتين مقابل %6 لا ستاتين) (P=0.507)	لم يدرس	انخفاض في الوفاة في التّحليل أحادي المتغيّر. لا فرق مهم إحصائياً في التّحليل متعدّد المتغيرات	انخفاض فقط لدى مرضى ACS الذين يعانون مسبقاً من ASCVD
تأثير العلاج المسبق بالسنتاتينات على MACEs	لا فرق مهم إحصائياً (%11.5 ستاتين مقابل %16 لا ستاتين) (P=0.359)	لم يدرس	لا فرق مهم إحصائياً (%1.5 ستاتين مقابل %1.8 لا ستاتين) (P=0.177)	لم يدرس

الفصلُ الرابعُ: الخلاصة، المحدّدات، والتّوصيات

1-4- الخلاصة:

أظهرت النّتائج أنّ العلاج بالسنتاتينات قبل دخول المستشفى يرتبط بانخفاضٍ مهمٍّ إحصائياً في احتماليّة التّظاهر باحتشاء العضلة القلبيّة مع ارتفاع القطعة ST (STEMI) (نسبة الأرجحية المعدّلة 0.52، $P=0.028$)، ممّا يدعم دوره في تثبيت اللويحات العصيديّة وتقليل شدّة الاحتشاء، خاصّة في البيئات محدودة الموارد حيث تتأخّر التّدخلات الإسعافيّة.

على الرّغم من تأثيره الإيجابي على نمط التّظاهر، لم يُظهر العلاج المسبق بالسنتاتينات تأثيراً وقائياً مستقلاً ضدّ الأحداث القلبيّة الوعائيّة الصّارّة الكبرى (MACEs) داخل المُستشفى، ممّا يُشير إلى أنّ العوامل مثل علامات قصور القلب، وشدّة الاحتشاء، وسرعة التّدخل الطبي تظلّ حاسمة في تحديد النّتائج المُبكّرة. حيث ترافق كلّ من تصنيف Killip III-IV عند القبول، والتّظاهر بـ STEMI مع زيادة احتماليّة حدوث MACEs داخل المُستشفى. في حين ترافق التّدخل الإكليليّ عبر الجلد (PCI) في المُستشفى مع انخفاض احتماليّة حدوث MACEs بنسبة 50%.

2-4- المُحدّدات:

لهذه الدّراسة عدّد من القيود:

- اقتصرَت الدّراسة على النّتائج داخل المُستشفى، دون متابعة بعد التّخريج.
- لم تُدرج مُتغيّرات مهمّة مثل نوع السنتاتين، أو كثافة السنتاتين، أو مدّة العلاج به.

- لم تُفرّق الدّراسة بين المرضى المصابين بمرض قلبيّ وعائيّ عصيديّ (ASCVD) وأولئك غير المصابين به مسبقاً.
- لم تحدّد الدّراسة شدّة المرضى الإكليلي في المرضى الذين خضعوا لتصوير الأوعية الإكليلية.

3-4-التوصيات:

- تعزيز استخدام الستاتينات الوقائي للمرضى المُعرّضين لخطرٍ مُتزايدٍ للإصابة بالمتلازمة الإكليلية الحادة: نظراً إلى أنّ العلاج المُسبق بالسنتاتين خفّض احتماليّة التّظاهر بـ STEMI بنسبة 48%، يُوصى بإدراج الستاتينات في الخطط العلاجية الوقائية للمرضى المُعرّضين للخطر مع التأكيد على أهميّة الالتزام بالعلاج بالسنتاتينات لتحقيق الاستفادة القصوى من تأثيره في تثبيت اللويحات العصيدية.
- تحسين الفحص المُبكر للمرضى المُعرّضين لخطر التّظاهر بـ STEMI: من خلال التّركيز على الفئات الأكثر عُرضةً للتّظاهر بـ STEMI، مثل المُدخّنين (الذين زادت لديهم الاحتماليّة بمقدار 78%).
- تعزيز استخدام أدوات التّقييم السريري (مثل Killip class) للتنبؤ بشدّة الحالة.
- إجراء دراساتٍ مُستقبليةٍ طويلة المدى لتقييم تأثير الستاتينات على النّائج البعيدة وتفاذي العيوب في هذه الدّراسة مثل: مُتابعة المرضى لمدة 6-12 شهراً بعد التّخريج من المُستشفى لرصد أحداثٍ مثل الوفيات أو تكرار النوبات. تحليل جرعات الستاتينات ونوعها لمعرفة أيّها أكثر فعاليةً.

المراجع

1. Brian A Bergmark, Njambi Mathenge, Piera A Merlini, Marilyn B Lawrence-Wright, Robert P Giugliano. Acute coronary syndromes. *Lancet*. 2022; 399: 1347–58.
2. Benjamin E, Muntner P, Alonso A, Bittencourt M, Callaway C, Carson A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139: 56–528.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018; 138(20): 618-651.
4. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015; 385:1397–1405.
5. Tentzeris I, Rohla M, Jarai R, Farhan S, Freynhofer M, Unger G, et al. Influence of high-dose highly efficient statins on short-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2014; 113:1099–1104.
6. Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin*. 2016; 32: 631-639.
7. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016; 316(19): 2008-2024.
8. Takata K, Imaizumi S, Zhang B, Miura S, Saku K. Stabilization of high-risk plaques. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016; 6(4): 304-321.
9. Jones S, Trocha S, Lefer D. Pretreatment with simvastatin attenuates myocardial dysfunction after ischemia and chronic reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 2059–2064.
10. Chen M, Li H, Wang Y. Protection by atorvastatin pretreatment in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention is associated with the lower levels of oxygen free radicals. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013; 62: 320–324.
11. Gottlieb S, Kolker S, Shlomo N, Matetzky S, Leitersdorf E, Segev A, et al. Association between statin treatment and LDL-cholesterol levels on the rate of ST-elevation myocardial infarction among patients with acute coronary syndromes: ACS Israeli Survey (ACSIS) 2002-2010. *Int J Cardiol*. 2016; 210: 133-138.
12. Ndrepepa G, King L, Cassese S, Fusaro M, Tada T, Schömig A, et al. Prehospital statin therapy and one-year mortality in patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur J Intern Med*. 2013; 24:145–150.
13. Liu J, Zhang B, Chen M, Zheng B. High-dose statin pretreatment decreases periprocedural myocardial infarction and cardiovascular events in East Asian patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of fifteen randomized controlled trials. *Medicine*. 2021; 100:e26278
14. Zhang M, Que B, Nie S, Kang J, Ma C. The effect of pre-hospital statins therapy on incidence of in-hospital death and total MACCE in patients with PCI. *J Clin Pharm Ther*. 2008; 33:613–617
15. Berwanger O, Santucci E, de Barros E Silva P, Jesuino I, Damiani L, Barbosa L. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary

- intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 319:1331–1340.
16. Ndrepepa G, Fusaro M, King L, Cassese S, Tada T, Schömig A, et al. Statin pretreatment and presentation patterns in patients with coronary artery disease. *Cardiol J*. 2013; 20(1): 52-58.
 17. Zhang L, Zhang Y, Chu C, Deng F, Zhou J and Yuan Z. Associations of pre-hospital statin treatment with in-hospital outcomes and severity of coronary artery disease in patients with first acute coronary syndrome-findings from the CCC-ACS project. *Front. Cardiovasc. Med*. 2023; 9:1030108.
 18. Mytas D, Zairis M, Karanasos A, Kosma L, Arsenos P, Tentolouris C, et al. Effect of statin pretreatment on the outcome of ST-segment elevation myocardial infarction in patients without prior history of coronary artery disease. *Hellenic J Cardiol*. 2013; 54(6): 422-428.
 19. Toso A, Morici N, Leoncini M, Villani S, Ferri LA, Piatti L, et al. Association of statin pretreatment with presentation characteristics, infarct size and outcome in older patients with acute coronary syndrome: the Elderly ACS-2 trial. *Age Ageing*. 2022; 51(6): afac121. doi:10.1093/ageing/afac121
 20. Trivi M, Henquin R, Costabel J, Conde D. Statin pretreatment and presentation patterns in patients with acute coronary syndromes. *J Xiangya Med* 2017; 2:65.
 21. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2024; 149(8): 347-913.
 22. Haider A, Bengs S, Luu J, Osto E, Siller-Matula JM, Muka T, et al. Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2020; 41(13): 1328-1336.
 23. Fahed AC, Jang IK. Plaque erosion and acute coronary syndromes: phenotype, molecular characteristics and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18(10): 724-734.
 24. Kraler S, Mueller C, Libby P, Bhatt DL. Acute coronary syndromes: mechanisms, challenges, and new opportunities. *Eur Heart J*. 2025; 00:1-24.
 25. Brieger D, Cullen L, Briffa T, Zaman S, Scott I, Papendick C, et al. Comprehensive Australian Clinical Guideline for Diagnosing and Managing Acute Coronary Syndromes 2025. *Heart Lung Circ*. 2025; 34(4): 309-397.
 26. de Lemos JA, Newby LK, Mills NL. A Proposal for Modest Revision of the Definition of Type 1 and Type 2 Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019; 140(22): 1773-1775.
 27. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258): 1204-1222.
 28. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA*. 2022; 327(7): 662-675.
 29. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021; 42(14): 1289-1367.
 30. Omer MA, Tyler JM, Henry TD, Garberich R, Sharkey SW, Schmidt CW, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of STEMI Patients With Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020; 13(10): 1211-1219.
 31. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021; 592(7855): 524-533.

32. Gough PJ, Gomez IG, Wille PT, Raines EW. Macrophage expression of active MMP-9 induces acute plaque disruption in apoE-deficient mice. *J Clin Invest*. 2006; 116(1): 59-69.
33. Pasterkamp G, den Ruijter HM, Libby P. Temporal shifts in clinical presentation and underlying mechanisms of atherosclerotic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14(1): 21-29.
34. Chow OA, von Köckritz-Blickwede M, Bright AT, Hensler ME, Zinkernagel AS, Cogen AL, et al. Statins enhance formation of phagocyte extracellular traps. *Cell Host Microbe*. 2010; 8(5): 445-454.
35. Laponi MJ, Carestia A, Landoni VI, Rivadeneyra L, Etulain J, Negrotto S, et al. Regulation of neutrophil extracellular trap formation by anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013; 345(3): 430-437.
36. Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Res*. 2021; 117(13): 2525-2536.
37. Torii S, Sato Y, Otsuka F, Kolodgie FD, Jinnouchi H, Sakamoto A, et al. Eruptive Calcified Nodules as a Potential Mechanism of Acute Coronary Thrombosis and Sudden Death. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(13): 1599-1611.
38. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20(5): 1262-1275.
39. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(13): e009174.
40. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015; 131(10): 861-870.
41. DeFilippis EM, Collins BL, Singh A, Biery DW, Fatima A, Qamar A, et al. Women who experience a myocardial infarction at a young age have worse outcomes compared with men: the Mass General Brigham YOUNG-MI registry. *Eur Heart J*. 2020; 41(42): 4127-4137.
42. Nakashima T, Noguchi T, Haruta S, Yamamoto Y, Oshima S, Nakao K, et al. Prognostic impact of spontaneous coronary artery dissection in young female patients with acute myocardial infarction: A report from the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Multicenter Investigators in Japan. *Int J Cardiol*. 2016; 207: 341-348.
43. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021; 144(22): 368-454.
44. Will JC, Loustalot F, Hong Y. National trends in visits to physician offices and outpatient clinics for angina 1995 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014; 7(1): 110-117.
45. Zeymer U, Bueno H, Granger CB, Hochman J, Huber K, Lettino M, et al. Acute Cardiovascular Care Association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A document of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020; 9(2): 183-197.
46. Harskamp RE, Laeven SC, Himmelreich JC, Lucassen WAM, van Weert HCPM. Chest pain in general practice: a systematic review of prediction rules. *BMJ Open*. 2019; 9(2): e027081.

47. Nohria R, Viera AJ. Acute Coronary Syndrome: Diagnosis and Initial Management. *Am Fam Physician*. 2024; 109(1): 34-42.
48. Fanaroff AC, Rymer JA, Goldstein SA, Simel DL, Newby LK. Does This Patient With Chest Pain Have Acute Coronary Syndrome?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*. 2015; 314(18): 1955-1965.
49. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, Rab T, Tamis-Holland JE, Alexander JH, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2025; 151(13): 771-862.
50. Shah ASV, Sandoval Y, Noaman A, Sexter A, Vaswani A, Smith SW, et al. Patient selection for high sensitivity cardiac troponin testing and diagnosis of myocardial infarction: prospective cohort study. *BMJ*. 2017; 359: j4788.
51. Loh JP, Tan LL, Zheng H, Lau YH, Chan SP, Tan KB, et al. First Medical Contact-to-Device Time and Heart Failure Outcomes Among Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018; 11(8): e004699.
52. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345(7): 494-502.
53. NICE. Acute coronary syndromes. NICE Guideline 185. NICE, 2020. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng185
54. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023; 44(38): 3720-3826.
55. O'Malley PG, Arnold MJ, Kelley C, Spacek L, Buelt A, Natarajan S, et al. Management of Dyslipidemia for Cardiovascular Disease Risk Reduction: Synopsis of the 2020 Updated U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2020; 173(10): 822-829.
56. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023; 77(5): 1797-1835.
57. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023; 148(9): 9-119.
58. Świrk U, Paprocka A, Kalinowska K, Fijałek P, Karczmarz J, Gutowska M, et al. An Overview of the Impact of Statin Therapy on Cardiac Incident Risk. *Quality in Sport*. Online. 2025; 38: 58289. DOI 10.12775/QS.2025.38.58289.
59. Gao Y, Shah LM, Ding J, Martin SS. US Trends in Cholesterol Screening, Lipid Levels, and Lipid-Lowering Medication Use in US Adults, 1999 to 2018. *J Am Heart Assoc*. 2023; 12(3): e028205.
60. McFarland AJ, Anoopkumar-Dukie S, Arora DS, Grant GD, McDermott CM, Perkins AV, et al. Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(11): 20607-20637.
61. Ray S. Role of statins in the management of dyslipidaemia. *Indian Heart J*. 2024; 76 Suppl 1(Suppl 1): 33-37.

62. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res*. 2010; 51(6): 1546-1553.
63. Rosenson RS, Brewer HB Jr. New challenges for HDL-modifying therapies as a strategy to lower cardiovascular disease events in statin-treated patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015; 29(1): 1-3.
64. Dart A, Jerums G, Nicholson G, d'Emden M, Hamilton-Craig I, Tallis G, et al. A multicenter, double-blind, one-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1997; 80(1): 39-44.
65. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017; 120(1): 229-243.
66. Okuyama H, Langsjoen PH, Hamazaki T, Ogushi Y, Hama R, Kobayashi T, et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015; 8(2): 189-199.
67. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(25): 2889-2934.
68. Downs JR, Clearfield M, Tyroler HA, Whitney EJ, Kruyer W, Langendorfer A, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TEXCAPS): additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin. *Am J Cardiol*. 2001; 87(9): 1074-1079.
69. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Drugs*. 2004; 64(2): 43-60.
70. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359(21): 2195-2207.
71. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016; 374(21): 2021-2031.
72. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal R, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 139(25): 1082-1143.
73. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, Haghfelt T, Faergeman O, Faergeman G, et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994. *Atheroscler Suppl*. 2004; 5(3): 81-87.
74. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360(9326): 7-22.
75. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350(15): 1495-1504.

76. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, Okumura M, Naruse H, Kan S, et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(2): 169-177.
77. Gili S, Iannaccone M, Colombo F, Montefusco A, Amabile N, Calcagno S, et al. Effects of statins on plaque rupture assessed by optical coherence tomography in patients presenting with acute coronary syndromes: insights from the optical coherence tomography (OCT)-FORMIDABLE registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018; 19(5): 524-531.
78. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation*. 2004; 110(9): 1061-1068.
79. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Umezawa S, Kunishima T, Sato A, et al. Statin treatment for coronary artery plaque composition based on intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Am Heart J*. 2012; 163(2): 191-199.
80. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Tanaka N, Kimura M, Ehara M, et al. Effect of fluvastatin on progression of coronary atherosclerotic plaque evaluated by virtual histology intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2(7): 689-696.
81. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, Park HB, Heo R, Rizvi A, et al. Effects of Statins on Coronary Atherosclerotic Plaques: The PARADIGM Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(10): 1475-1484.
82. Taguchi I, Oda K, Yoneda S, Kageyama M, Kanaya T, Toyoda S, et al. Evaluation of serial changes in tissue characteristics during statin-induced plaque regression using virtual histology-intravascular ultrasound studies. *Am J Cardiol*. 2013; 111(9): 1246-1252.
83. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(12): 1272-1278.
84. Ma Y, Xiang C, Zhang B. Efficacy Evaluation of High-Dose Atorvastatin Pretreatment in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 9354-9363.
85. Zhai C, Cong H, Liu Y, Zhang Y, Liu X, Zhang H, et al. Effect of High-Dose Statin Pretreatment on the Incidence of Periprocedural Myocardial Infarction in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Grading the Evidence Through a Cumulative Meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2015; 38(11): 668-678.

الملاحق

الملحق رقم (1): الموافقة المُستنيرة:

نحنُ بصددِ إجراءِ بحثٍ علميّ بعنوان "العلاقة بين العلاج المُسبق بالسنتاتينات ونمط التّظاهر والنّتائج لدى مرضى المتلازمة الإكليليّة الحادّة لأوّل مرّة"، ندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مُطلقُ الحرّيّة في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذَ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

- سيتمّ الاطّلاعُ على المعلومات من ملفك الطّبيّ من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدّراسة وذلك بعلم إدارة المُستشفى.
- لن تُنشر أيّة معلومات متعلّقة بك ذات طابعٍ شخصيّ.
- أخيراً، يجبُ أن تعلّم أنّ عدمَ موافقتك على الاشتراك في هذه الدّراسة، لن يؤثرَ على تدبير مرضك.
- في حال موافقتك على الاشتراك يُرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.

لقد قرأتُ المعلومات الواردة أعلاه وكان لديّ الفرصةُ لأطرح الأسئلة وحصلتُ على إجاباتٍ مُقنعةٍ لذا أعلنُ موافقتي على الاشتراك في الدّراسة.

اسم المشرف: الأستاذ الدكتور محمد أمين الخطيب

التوقيع:

اسم الباحث: د. ابراهيم ياسر الغزالي

التوقيع:

اسم المشارك أو من ينوب عنه:

توقيع المشارك أو من ينوب عنه:

الملحق رقم (2): استمارةُ البحث:

العلاقة بين العلاج المُسبق بالسنتاتينات ونمط التّظاهر والنّتائج لدى مرضى
المتلازمة الإكليلية الحادة لأوّل مرّة

د. إبراهيم الغزالي

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
التدخين:		
الأمراضُ المرافقة:		
العلاماتُ الحيويّة عند القبول:		
القصة العائليّة لـ CHD باكر:		
العلاج المُسبق بالسنتاتينات		
نعم: لا:		
التظاهر السّريري		
خناق صدر غير مستقر:	:NSTEMI	:STEMI
تصنيف Killip:		
التحاليل المخبريّة عند القبول		
كوليسترول كلي:	سكر الدّم الصيامي:	
:LDL-C	كرياتينين:	
:HDL-C	شحوم ثلاثية:	
التدبير العلاجي:		
النّتائج في المستشفى		
احتشاء قلبي متكرر:		
خثار الشبكات:		
سكتة دماغية احتشائيّة:		
وفاة قلبيّة المنشأ:		
وفاة لجميع الأسباب:		

المُلخَص باللُّغة الإنكليزيّة (Abstract)

Background: Early statin treatment has beneficial effects on the prognosis after acute coronary syndrome (ACS). The impact of statin pretreatment on the presentation patterns and outcomes of patients with first ACS remains debated.

Aim: This study aims to evaluate the relationship between statin pretreatment and ACS presentation (STEMI, NSTEMI, or unstable angina) and in-hospital major adverse cardiovascular events (MACEs).

Materials and methods: This observational cross-sectional study was conducted at Al-Mouassat University Hospital and National University Hospital, Damascus, Syria during the period between June 2024 and June 2025. The study enrolled 195 consecutive patients who were admitted with the diagnosis of first time ACS were enrolled. They were categorized into two groups, based on their prior statin treatment for at least 3 months before admission: the statin pretreatment group (n=78) and the statin-naïve group (n=117). Clinical characteristics and in-hospital outcomes were compared. Multivariable logistic regression assessed independent predictors of STEMI presentation and in-hospital MACEs.

Results: There was a significantly lower frequency of STEMI in statin patients (41% vs. 58.1%, $P=0.019$). Statin pretreatment was associated with a 48% lower odds of STEMI (adjusted odds ratio 0.52, 95% CI: 0.29–0.93, $p=0.028$). However, no association was found between statin pretreatment and in-hospital MACEs (adjusted odds ratio 0.89, 95% CI: 0.38–2.10, $p=0.792$). No significant differences were detected in in-hospital all-cause mortality. Percutaneous coronary intervention (PCI), Killip class III–IV, and STEMI presentation independently predicted MACEs.

Conclusion: Statin pretreatment reduced STEMI likelihood but did not affect short-term MACEs. PCI and early risk stratification (Killip class) were critical for improving outcomes.

Keywords: Acute coronary syndrome, statin, pre-hospital treatment, STEMI, in-hospital major adverse cardiovascular events

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific
Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department



Relation between Statin Pretreatment and Presentation Pattern and Outcomes in Patients with First Acute Coronary Syndrome

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate
subspecialized in Cardiology

Graduate student preparation

Ibrahim Al-Ghazali

Supervisor

Prof. Dr. Mohammad Amin Al-Khatib

2025-1446